

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN
SAĞKALIM ANALİZ YÖNTEMLERİNİN KANSERLİ
HASTALARA AİT GERÇEK VERİ SETİ ÜZERİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ganim KHATİB

**BİYOİSTATİSTİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU**

ADANA 2021

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN
SAĞKALIM ANALİZ YÖNTEMLERİNİN KANSERLİ
HASTALARA AİT GERÇEK VERİ SETİ ÜZERİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ganim KHATİB

**BİYOİSTATİSTİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU**

ADANA 2021

KABUL VE ONAY

Biyoistatistik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“Parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemlerinin kanserli
hastalara ait gerçek veri seti üzerinde değeriendirilmesi” adlı çalışma, aşğıdaki jüri
tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 02/03/ 2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU

Çukurova Üniversitesi

Başkan

Doç. Dr. Yaşar SERTDEMİR
Çukurova Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL
Mersin Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve sayılı kararı ile
kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, tez danışmanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na, eğitimim boyunca gösterdikleri büyük katkı ve yardımlardan dolayı, kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. Z. Nazan Alparslan'a, sayın Doç. Dr. Yaşar Sertdemir'e ve sayın Doç. Dr. İlker Ünal'a, tez çalışmamda büyük desteği ve yardımı olan değerli arkadaşlarım Arş. Gör. S. Püren Yücel Karakaya ve Arş. Gör. Nazlı Totik Doğan'a çalıştığım tüm arkadaşlarıma ve Biyoistatistik Anabilim dalında görev yapan herkese teşekkür ederim. Ayrıca, bu eğitimimi kolaylaştırmak adına desteğini esirgemeyen bünyesinde çalıştığım Jinekolojik Onkoloji bilim dalının değerli hocalarına teşekkürü bir borç bilirim. Bugüne kadar eğitim ve öğrenim hayatımın ışığı olan anneme ve babama, tez çalışmam boyunca desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşime ve çocuklarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ganim KHATIB

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ETİK BEYANI	Er
ror! Bookmark not defined.	
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
i	
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Yaşam Analizi.....	2
2.2. Yaşam Analizinde Veri Yapısı	3
2.2.1. Sansürlü Veri	3
2.2.2. Sansür Türleri.....	4
2.3. Yaşam Fonksiyonları.....	5
2.4. Yaşam Analiz Yöntemleri	9
2.4.1. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemleri	9
2.4.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi	10
2.4.1.2. Kaplan-Meier Yöntemi	10
2.4.2. Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırmasında Kullanılan Parametrik Olmayan	
Testler	12
2.4.2.1. Logrank Testi.....	12
2.4.2.2. Gehan Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi	13
2.4.2.3. Cox-Mantel testi.....	14
2.4.2.4. Tarone-Ware Testi	14

2.4.2.5. Peto-Peto Testi	15
2.4.2.6. Fleming-Harrington Testi	15
2.4.3. Yaşam Verilerine Uygun Dağılımlar	16
2.4.3.1. Üstel dağılım	16
2.4.3.2. Weibull dağılımı	18
2.4.3.3. Lognormal dağılım	19
2.4.3.4. Gama ve Genelleştirilmiş Gama Dağılımları	19
2.4.3.5. Log-lojistik dağılım	20
2.4.4. Yaşam Süresini Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	23
2.4.4.1. Cox Regresyon Modeli	23
2.4.4.2. Parametrik Modeller	26
2.4.4.3. Model Performansının Değerlendirilmesi	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
4.1. Endometrium Kanseri Hastalarına Ait Tanımlayıcılar ve Yaşam Tablosu	31
4.2. Endometrium Kanseri Hastaların Risk Faktörlerine Parametrik Olmayan ve Parametrik Olan Yöntemler ile Analizi	33
4.2.1. Operasyon Tipi Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi	33
4.2.2. Komorbidite Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi	37
4.2.3. Risk Grubu Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi	40
4.2.4. Yaş Grubu Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi	45
4.3. Cox ve Parametrik Modeller ile Tek Değişkenli Analiz	49
4.4. Cox ve Parametrik Modeller ile Çok Değişkenli Analiz	51
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge No

Sayfa No

Çizelge 2.1. Parametrik olmayan testler, testlere ait ağırlıklar ve yorumlar	15
Çizelge 4.1. Hastaların olası risk faktörlerine göre tanımlayıcı özellikleri	31
Çizelge 4.2. Endometrium kanserli hastalara ait yaşam tablosu	31
Çizelge 4.3. Operasyon tipine göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı.....	34
Çizelge 4.4. LT ve LS grupları için dağılımların performansı	35
Çizelge 4.5. Operasyon tipi değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları.....	36
Çizelge 4.6. Komorbidite durumuna göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı	37
Çizelge 4.7. Komorbidite grupları için dağılımların performansı	38
Çizelge 4.8. Komorbidite durumu değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları	39
Çizelge 4.9. Risk gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı	41
Çizelge 4.10. Risk grupları için dağılımların performansı	42
Çizelge 4.11. Risk grubu değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları	44
Çizelge 4.12. Yaş gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı	45
Çizelge 4.13. Yaş grupları için dağılımların performansı	46
Çizelge 4.14. Yaş değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları....	48
Çizelge 4.15. Tek değişkenli Cox ve parametrik modellerden elde edilen risk ve performans ölçütleri.....	50
Çizelge 4.16. Çok değişkenli Cox ve parametrik modellerde endometrium kanserine etki eden risk faktörleri	52
Çizelge 4.17. Cox ve Parametrik çok değişkenli modellerin performansı	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. Sansür türleri	4
Şekil 2.2. Hazard fonksiyonuna ait eğri türleri	8
Şekil 2.3. $\lambda = 0.5, \lambda = 1.0, \lambda = 1.5$ için üstel dağılım olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği	18
Şekil 4.1. Endometrium kanserli hastalara (n=839) ait yaşam eğrisi.....	33
Şekil 4.2. Endometrium kanserli hastaların operasyon tipine göre elde edilen yaşam eğrileri	34
Şekil 4.3. LT ve LS gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu	35
Şekil 4.4. LT ve LS gruplarına ait yaşam eğrilerinin genelleştirilmiş gama dağılımına uyumu	36
Şekil 4.5. Endometrium kanserli hastaların komorbidite durumuna göre elde edilen yaşam eğrileri.....	37
Şekil 4.6. Komorbidite gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu	38
Şekil 4.7. Komorbidite gruplarına ait yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu	39
Şekil 4.8. Endometrium kanserli hastaların risk gruplarına göre elde edilen yaşam eğrileri.....	40
Şekil 4.9. Risk gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu.....	43
Şekil 4.10. Risk gruplarına ait yaşam eğrilerinin loglojistik dağılıma uyumu	44
Şekil 4.11. Endometrium kanserli hastaların yaş gruplarına göre elde edilen yaşam eğrileri	45
Şekil 4.12. Yaş gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu.....	47
Şekil 4.13. Yaş gruplarına ait yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu	48
Şekil 4.14. Yaşam süresinin uydurulmuş Cox modelinden elde edilen deviance rezidülerine göre grafiği.....	51

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AFT	: Accelerated Failure Time
AIC	: Akaike Bilgi Kriteri
BIC	: Bayesian Bilgi Kriteri
LL	: Log-likelihood
LS	: Laparoskopi
LT	: Laparotomi



ÖZET

PARAMETRİK VE PARAMETRİK OLMAYAN SAĞKALIM ANALİZ YÖNTEMLERİNİN KANSERLİ HASTALARA AİT GERÇEK VERİ SETİ ÜZERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağkalım analizleri, nüks, ölüm riski ve bu riskleri etkileyen prognostik faktörleri ortaya koymak için kullanılan yöntemlerdir. Sağkalım analizlerinde sıklıkla parametrik olmayan yöntemlerden Kaplan-Meier yöntemi ve Cox Regresyon yöntemi tercih edilmektedir. Bu çalışmada kanserli hastalarda parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi veri tabanından ulaşılan endometrium kanserli hastalara ait gerçek veriler kullanılarak R programlama dili ile analizler gerçekleştirilmiştir. Öncelikle risk faktörlerin (operasyon tipi, yaş, risk grubu, komorbidite) gruplarına göre sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile elde edilmiş ve grupların karşılaştırılması parametrik/parametrik olmayan (Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone Ware, Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon ve Fleming-Harrington) testlerle yapılmıştır. Parametrik yöntemlerin kullanılması için yaşam süresinin yaşam dağılımlarından (Üstel, Weibull, Lognormal, Loglojistik, Genelleştirilmiş gama) birine uyup uymadığı belirlenmiş ve belirlenen dağılımın parametrelerinin gruplar arasında benzer olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan parametrik/parametrik olmayan testler ile ilgilenilen risk faktörü gruplarının tüm kategorilerinin yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu bulunmuştur. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox ve parametrik modellerde veriye en uygun modeli seçmek için Akaike ve Bayesian bilgi kriterleri (AIC, BIC) ele alınmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda ele alınan modellerden elde edilen katsayıların birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Ancak Cox modelinde orantısız hazard varsayımının sağlanmadığı ve bu modelin parametrik modellere göre daha yüksek AIC ve BIC değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak endometrium kanserli hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesinde log lojistik modelinin en iyi performansına sahip olduğu belirlenmiştir. Literatürde varsayımlara bakılmaksızın sıklıkla parametrik olmayan sağkalım analizleri kullanılmaktadır. Ancak parametrik sağkalım analizleri varsayım ihlallerine karşı dayanıklı olmamasına rağmen daha güçlü yöntemlerdir. Bu nedenle uygun yöntemin seçilmesi tıpta daha doğru karar süreçleri ve araştırmacılara istatistiksel bir bakış açısı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Parametrik, parametrik olmayan, sağkalım analizi, Akaike Bilgi Kriteri, kanser.

ABSTRACT

EVALUATION OF PARAMETRIC AND NON-PARAMETRIC SURVIVAL ANALYSIS METHODS ON REAL DATA SET OF CANCER PATIENTS

Survival analyzes are methods used to reveal the risk of recurrence, death and prognostic factors affecting these risks. Kaplan-Meier and Cox Regression methods are the most preferred nonparametric methods in survival analysis. In this study, it was aimed to evaluate parametric and nonparametric survival analysis methods together in cancer patients. Analyzes were carried out using the R programming language using real data from patients with endometrial cancer, which were obtained from the database of Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital. Firstly, survival curves according to the groups of risk factors (type of operation, age, risk group, comorbidity) were obtained by Kaplan-Meier method and compared through parametric / nonparametric (Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone Ware, Peto-Peto generalized Wilcoxon and Fleming-Harrington) tests. To use parametric methods, it was determined whether the survival time fit one of the life distributions (Exponential, Weibull, Lognormal, Loglogistic, Generalized gamma) and whether parameters of the determined distribution were similar between the groups were also evaluated. It was found that the lifetimes of all categories of the risk factor groups of interest were different from each other with the parametric / nonparametric tests. Akaike and Bayesian information criteria (AIC, BIC) were utilized in order to select the most suitable model for the data in univariate and multivariate Cox and parametric models. As a result of the evaluation, it was determined that the coefficients obtained from the models were similar to each other. However, it was found that the proportional hazard assumption was not provided in the Cox model and this model has higher AIC and BIC values compared to the parametric models. It was determined that the loglogistic model had the best performance in determining the risk factors of endometrial cancer patients. Nonparametric survival analyzes are frequently used in the literature regardless of the assumptions. However, parametric survival analyzes are more powerful methods, although they are not resistant to hypothetical violations. Therefore, choosing the appropriate method will provide more accurate decision processes in medicine and a statistical perspective to researchers.

Keywords: Parametric, nonparametric, survival analysis, Akaike Information Criteria, cancer

1. GİRİŞ

Yaşam analizi, herhangi bir durumun ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin incelenmesine dayanan bir analiz yöntemidir.

İlgilenilen çalışmada yer alan grupların yaşam sürelerinin karşılaştırılması (örneğin farklı cerrahi operasyon türleri veya hastalıkların farklı tedavi türleri gibi) amacıyla kullanılmaktadır. Bu karşılaştırmanın yapılabilmesi için çok sayıda yöntem önerilmektedir ve bu yöntemler çoğunlukla parametrik değildir. Araştırmacılar için yarı parametrik (cox regresyon yöntemi) yöntemlerin kullanımı daha kolay ve yaygındır. Bu doğrultuda araştırmacılar ilgilenilen olayın belirli bir dağılıma uygunluğunu araştırıp uygun olan dağılım üzerinden değerlendirme yapmak yerine genellikle parametrik olmayan testlerin kullanımına yönelmektedirler. Ancak ilgilenilen olay gerçekleşinceye kadar geçen sürenin dağılımını tanımlama konusu önemlidir. Uygun dağılım ile parametrik testlerin kullanımı hem testin daha güçlü olmasını hem de daha dar güven aralığına dayalı olarak tahminlerin etkinliğini artırmayı sağlar.

Bu tez çalışmasında amaç, endometrium kanserli hastalara ait özellikler üzerinde parametrik ve parametrik olmayan testlerin kullanılması ile yaşam dağılımları incelenerek araştırmacıların bir dağılıma uyan yaşam verilerini parametrik test yaklaşımlarını kullanarak değerlendirmelerini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşam Analizi

Yaşam analizi, belirli bir başlangıç noktasından ilgilenilen bir olayın (ölüm, nüks, iyileşme, hastalık, iş bulma veya bırakma, kredi verme veya alma gibi) gerçekleşmesine kadar geçen süreye ait verilerin analizidir.¹ Yaşam analizleri sağlık alanı dışında sosyoloji, ekonomi ve iş dünyası gibi birçok alanda da kullanılmaktadır. Bir şirketin belirli şartlar altında varlığını devam ettirme süresi, evli çiftlerin evli kalma süreleri, olumsuz bir olaydan sonra işe dönüş süresi, iş makinelerinin bozulma süreleri ve değişik aletlerin iş göremez hale gelme sürelerinin analiz edilmesi gibi örnekleri vardır.^{1,2} Sağlık alanında daha çok sağkalım analizi olarak isimlendirilen yaşam analizi, genel olarak başarısızlık olarak tanımlanan bir olayın gerçekleşmesi için gereken sürede elde edilen verilerin analizidir. Çoğunlukla bir hastalığın tanısından sonra yapılan müdahale ile (medikal veya cerrahi) hastanın beklenen yaşam süresi ya da hastalığın nüks etme süresini tahmin etmek, tedavi ve diğer prognostik faktörlerin yaşam üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiş yöntemleri ifade eder. Yaşam analizi, sadece yaşam veya ölüm sürelerinin incelenmesi ile sınırlandırılmamaktadır. Bu bağlamda örneğin belirli bir tedaviyi alan bir hastanın istenen özel bir duruma erişmesi (diyabetik hastalarda belirli bir kan şekeri seviyesi gibi), tedaviye yanıt vermesi, uygulanan tedavi sürecinde hastanın bir sonraki evreye geçmesi gibi durumlarda da yaşam analizleri yapılabilmektedir.¹⁻³ Başka bir ifade ile yaşam analizleri; tıp alanında izlem süresi, toplam yaşam süresi, hastalığa spesifik yaşam süresi, hastalıksız yaşam süresi, progresyonsuz yaşam süresi, remisyon zamanı gibi gün, ay, yıl sürelerini içeren izlem zamanları ve bunlara etki eden faktörleri de kapsayan veri setlerinde tahminler yapmaya yarayan yöntemlerdir. Bu kapsamda yaşam sürelerini ele alarak yaşam olasılıkları, ölüm olasılıkları, ortalama yaşam süresi, ortanca yaşam süresi için tahminler elde edilebilmektedir. Ek olarak yaşam analizleri ile iki veya daha fazla farklı tedaviye maruz kalan hasta gruplarının yaşam süreleri karşılaştırılabilmekte ve ilgilenilen hastalığı etkileyen faktörlerin etkileri de ortaya çıkarılabilmektedir.¹⁻³

2.2. Yaşam Analizinde Veri Yapısı

Yaşam analizinde ilgilenilen olayın başlangıç zamanının ve ne zaman sonlandığının net bir şekilde tanımlanmış olması ve zamanın bir ölçek ile ölçülmemesi önemlidir.

Tam örneklem durumunda, her bir bireyin yaşamı, çalışmanın periyodu içerisinde son bulmuştur. Veriler her bir bireyin ölüm zamanını kapsar. Ancak sansürlü örneklem durumunda (herhangi bir sebep ile veri kaybı) çalışma tamamlandığında bireyler hala yaşıyor veya çalışma süresinin sonuna gelmiş olmasına rağmen bireylerin yaşam durumu bilinmiyor olabilir. Ayrıca, birey çalışma süresi içerisinde çeşitli nedenlerle kayıp gözlem durumuna düşmüş, herhangi bir nedenden dolayı çalışmadan çıkmış olabilir. Yani, tam örneklem durumunda bireylerin başarısızlık zamanı kesin belli iken, sansürlü örneklem durumunda ise başarısızlık zamanı hakkında kesin bir bilgiye ulaşılamaz.^{1,3,4}

2.2.1. Sansürlü Veri

Zaman ve maliyet gibi nedenlerden dolayı, tam olarak bilinmeyen, herhangi bir sebeple gözlenemeyen verilerin göz ardı edilmesine sansürleme denir. Bir çalışmada, ilgilenilen olay bir bireyin yaşam süresi olduğunda, her bir bireyin çalışmanın başlangıcından sonuna kadar gözlem altında bulundurulması çeşitli nedenlerden dolayı olanaksızdır. Çalışmaya alınan kişi trafik kazası gibi farklı bir sebepten ölmüş, başka bir şehirde veya merkezde tedaviye devam etmiş, farklı sağlık sorunlarından dolayı tedaviye ara vermiş, tedaviye yanıt alamamış veya herhangi bir sebepten dolayı tedaviden vazgeçmiş olabilir. Bu gibi durumlarda yaşam süresi tam olarak bilinemeyeceğinden veri sansürlüdür denir.³⁻⁶

Yaşam modelinde aşağıdaki durumlardan biri beklenmektedir:

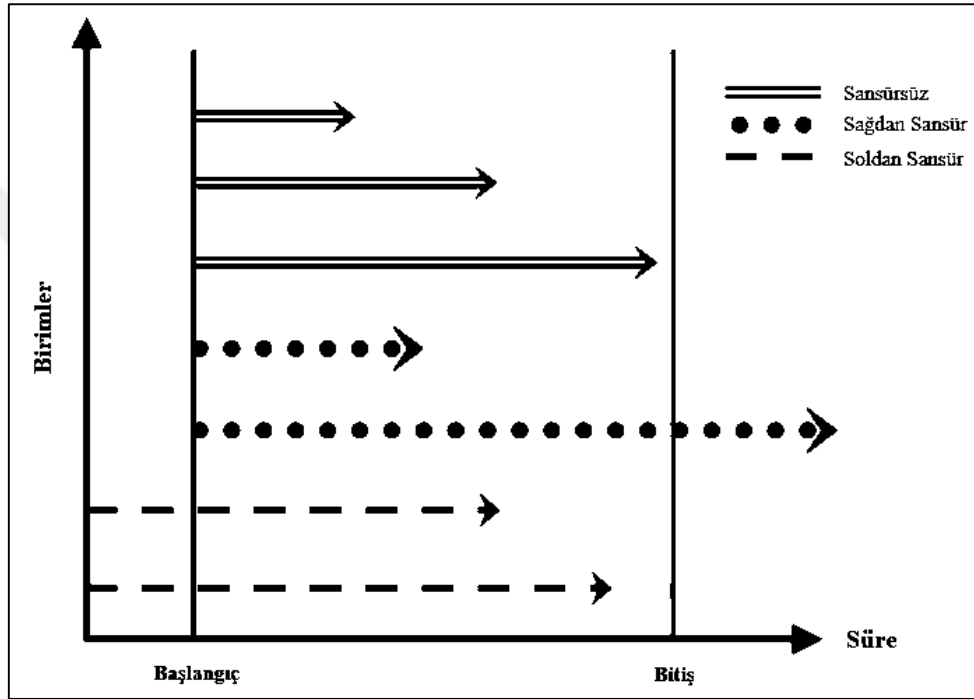
- (1) Birey takip sırasında ölebilir.
- (2) Birey takipten vazgeçebilir, başka nedenden dolayı ölebilir veya yapılan işlemlerden beklenmeyen bir sonuç alınabilir.
- (3) Birey takibin sonunda yaşamını sürdürüyor olabilir.

İlk durumda bireyin yaşam süresi bilindiğinden sansürlü değildir. İkinci durumda ise, bireyin yaşam süresi, gözlemden çekilme zamanından itibaren sansürlüdür. Son durumda da, bireyin yaşam süresi çalışmanın sonlandırılma zamanına kadar bilinmesine

rağmen, gözlem sonrası hakkında bir bilgi olmadığından bu bireyin yaşam süresi de sansürlüdür.³⁻⁶

2.2.2. Sansür Türleri

Şekil 2.1’de başlangıç, bitiş süre ve birimlere göre farklı sansür türleri izlenmektedir.



Şekil 2.1. Sansür türleri

Sağdan sansür: Önceden belirlenen çalışmanın süresi bittiğinde, ölüm gibi başarısızlık olarak adlandırılan olay henüz gerçekleşmemişse, bireyin yaşam süresinin uzunluğu çalışmanın durma zamanının sağ tarafına geçer. Böyle bir durumda, bu bireyin yaşam süresi kesin olarak bilinmeyecek ve birey gözleme alınamayacaktır. Yani, bireyin yaşam süresi sansürlenecektir. Bu tip sansürlemeye sağdan sansürleme denir.^{3,4}

Soldan sansür: Bireyin yaşam süresi sansürleme zamanından daha küçük olduğunda bu bireyin yaşam süresinin soldan sansürlenmiş olduğu söylenir.^{1,2}

Aralıklı (interval) sansür: Bir başka sansür tipi, aralık sansürlemedir. Genelleştirilmiş bir sansürleme çeşidi olan bu sansür genellikle takip gerektiren

olaylarda kullanılır ve çalışmaya konu olan olayın meydana gelme süresi, bir aralıkta ifade edilir. Yani, aralık sansürlemesi, sağdan sansürlemenin ve soldan sansürlemenin genelleştirilmiş şeklidir.^{1,6,7}

Her iki yönden sansür: Bazı çalışmalarda soldan sansürlemenin meydana geldiği durumlarda, sağdan sansürleme de aynı zamanda ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda, yaşam sürelerinin ikili sansürlendiği ifade edilir.⁶

Literatürde yaşam analizinin temel karakteristiği olan sansürlemenin çeşitleri için olasılık yoğunluk fonksiyonlarının elde edilişi ve yaşam modellerinde yaygın kullanılan dağılım parametre tahminlerinin sansür durumuna göre değerlendirilmesi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Kanık ve arkadaşları (2012) sağdan sansürlü gözlemlerin yerleşiminin hazard oranı tahminine etkisini araştırmış ve sansürlü gözlemlerin veri içinde değiştirilmesinden oluşan farklılıkların klinik olarak anlamlı farklılıklar oluşturmayacağına kanaat getirmişlerdir.⁴

Tamam (2008) “Tam ve sansürlü örneklem durumlarında Weibull dağılımı için bazı istatistiki sonuç çıkarımları” isimli tez çalışmasında, yaşam analizinin temel karakteristiği olan sansürlemenin çeşitleri için olasılık yoğunluk fonksiyonlarının elde edilişini ve yaşam modellerinde yaygın kullanılan Weibull dağılımı parametre tahminlerinin, tam ve sansürlü veri durumlarının her ikisi için yapılmasını tartışmıştır.⁶

2.3. Yaşam Fonksiyonları

Yaşam sürelerinin dağılımı genellikle üç fonksiyon ile karakterize edilir:

- (1) Yaşam fonksiyonu,
- (2) Olasılık yoğunluk fonksiyonu ve
- (3) Hazard fonksiyonu

Uygulamada, verilerin farklı yönlerini göstermek için bu üç fonksiyon kullanılabilir. T yaşam süresini göstermek üzere, T'nin dağılımı, üç eşdeğer fonksiyon ile de tanımlanabilir;

(1) Yaşam fonksiyonu: $S(t)$ ile gösterilen bu fonksiyon, belirli bir süreden (t) daha fazla yaşayan bireylerin olasılığını verir. Yaşam verilerinde bu fonksiyon, grupların yaşam bilgilerini karşılaştırmak için kullanılabilir.⁸⁻¹⁰

$$S(t) = P(t \text{ süresinden daha fazla yaşayan bir birey}) \\ = P(T > t)$$

Kümülatif dağılım fonksiyonundan, $S(t) = \begin{cases} 1, & t = 0 \\ 0, & t = \infty \end{cases}$ olmak üzere,

$$S(t) = 1 - P(t'ye ulaşamayan birey) \\ = 1 - F(t)$$

olarak ifade edilebilir.

Eğer sansürlü gözlemler bulunmuyorsa yaşam fonksiyonu t süresinden fazla yaşayanların tüm bireylere oranı olarak tanımlanır:

$$\hat{S}(t) = \frac{t \text{ süresinden fazla yaşayanların sayısı}}{\text{tüm bireylerin sayısı}}$$

(2) Olasılık yoğunluk fonksiyonu: Yaşamın süresi T olasılık yoğunluk fonksiyonu, basitçe birim zaman başına küçük bir aralıkta başarısızlık olasılığı olarak tanımlanabilir ve bir bireyin t ile $t + \Delta t$ süreleri arasında ilgilenilen olayın gerçekleşme olasılığını verir ve aşağıdaki şekilde ifade edilir:^{1,11}

$$f(x) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0} P[(t, t + \Delta t) \text{ zaman aralığında ölen bir birey}]}{\Delta t}$$

Olasılık yoğunluk fonksiyonu;

1. $f(t)$ negatif olmayan bir fonksiyondur.

$$F(t) \geq 0 \quad \text{tüm } t \geq 0 \text{ için}$$

$$F(t) = 0 \quad t < 0 \text{ için}$$

2. Yoğunluk eğrisi ile t eksenindeki alan 1'e eşittir.
gibi özelliklere sahiptir.

Sansürlü gözlemler olmadığında ise, olasılık yoğunluk fonksiyonu, belli bir aralıkta birim genişlik başına ölen hastaların oranı olarak ifade edilir:

$$\hat{f}(t) = \frac{t \text{ noktasında başlayan zaman aralığında ölen hastaların sayısı}}{(total \text{ hastaların sayısı}) \times (\text{belirli aralığın zaman genişliği})}$$

(3) Hazard fonksiyonu: Yaşam araştırmalarında kullanılan bir diğer önemli fonksiyondur. Yaşam süresinin koşullu başarısızlık oranını verir. Bir bireyin belirli bir aralığın başlangıcına kadar hayatta kaldığı varsayılarak çok küçük bir zaman aralığında başarısızlık olasılığı veya bir bireyin kısa bir aralıkta başarısız olma olasılığının sınırı olarak tanımlanır.^{1,11}

$$h(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0} p [t \text{ zamanına kadar hayatta kalmayı başarmış bir bireyin,} \\ (t, t + \Delta t) \text{ zaman aralığında başarısız olması}]}{\Delta t}$$

Hazard fonksiyonu, aynı zamanda anlık başarısızlık oranı olarak da bilinir. Yaşam fonksiyonu ile karşılaştırıldığında ise, yaşam fonksiyonu, yaşam olasılığını zamanın bir fonksiyonu şeklinde verirken; hazard fonksiyonu bir olayın belirli bir zaman aralığına kadar kısa süreli olarak olasılığını verir.¹⁰

Yaşam fonksiyonu ve olasılık yoğunluk fonksiyonu kullanılarak sürekli rasgele değişkenler için hazard fonksiyonu,

$$h(t) = f(t)S(t)$$

şeklinde tanımlanır.^{1, 11, 12}

Ayrıca, hazard fonksiyonu, kümülatif dağılım fonksiyonu ve olasılık yoğunluk fonksiyonu açısından da incelendiğinde şu şekilde tanımlanabilir:

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}$$

Sansürlü gözlemler yok ise, hazard fonksiyonu, belirli bir zaman dilimi başlangıcına kadar yaşadıkları varsayarak, bu belirli birim zamanı diliminde ölen hastaların oranı olarak tahmin edilir:

$$\hat{h}(t)$$

$$= \frac{t \text{ ile başlayan zaman aralığında ölen hastaların sayısı}}{(t \text{ anında yaşayan hastaların sayısı}) \times (\text{belirli aralığın zaman genişliği})}$$

$$= \frac{\text{belirli zamanı aralığında birim zamanda ölen hastaların sayısı}}{t \text{ anında yaşayan hastaların sayısı}}$$

Hazard fonksiyonu artabilir, azalabilir, sabit kalabilir veya daha karmaşık bir süreci gösterebilir.

✓ Negatif olmayan bir fonksiyondur;

$$h(x) \geq 0$$

✓ Zaman birimlerine bağlı olup üst limiti olmama gibi özelliklere sahiptir.²

Hazard fonksiyonuna ait karşılaşılabilecek eğri türleri Şekil 2.2’de yer almaktadır. Şekil 2.2’de beş farklı hazard eğrisi yer almaktadır. Burada;

$h_1(t)$; artan hazard fonksiyonunu,

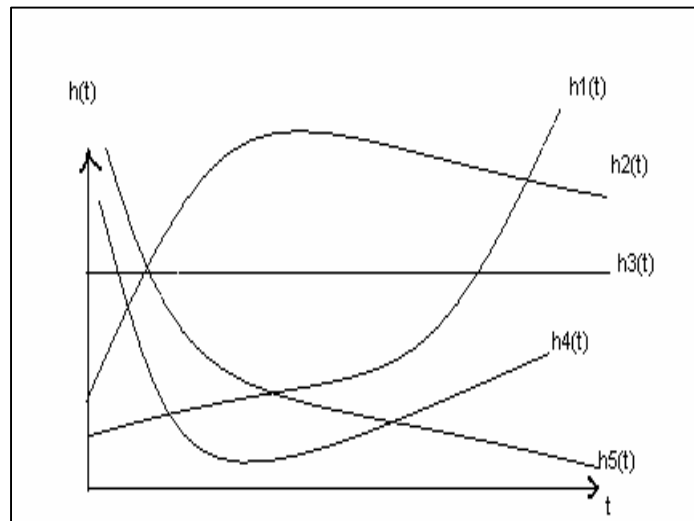
$h_2(t)$; önce artan sonra azalan hazard fonksiyonunu,

$h_3(t)$; sabit hazard fonksiyonunu,

$h_4(t)$; “bathtub” şeklinde hazard fonksiyonunu,

$h_5(t)$; azalan hazard fonksiyonunu

ifade etmektedir.



Şekil 2.2. Hazard fonksiyonuna ait eğri türleri

Kaynak: Lee ET, Wang JW. Statistical methods for survival data analysis, 3rd edition, John Wiley&Sons Inc, New Jersey, 2003.

2.4. Yaşam Analiz Yöntemleri

Yaşam analizlerinde kullanılan başlıca yöntemler;

- Parametrik Analiz Yöntemi
- Parametrik Olmayan Analiz Yöntemi
- Yarı Parametrik Analiz Yöntemi

Bu yöntemlerden parametrik analizde, parametrik yaşam dağılımları kullanılır ve tahminlerde bulunularak hipotez testleri hazırlanır. Parametrik olmayan analizde ise, herhangi bir dağılım varsayımına dayanmayan süreçleri kullanılarak tahminde bulunulur. Parametrik olmayan istatistiksel yöntemler belli bir dağılım varsayımı gerektirmediğinden pratikte daha kullanışlıdır. Ancak, parametrik yöntemler daha profesyonel ve güçlü sonuçlar vereceğinden, yaşam analizinde kullanılan dağılımlarla bu yöntemleri çalışmak önem taşıyan bir noktadır.^{1,2}

2.4.1. Parametrik Olmayan Analiz Yöntemleri

Yaşam analizi çalışmalarında yaşam süresi dağılımının herhangi bir dağılıma uymaması halinde parametrik olmayan yöntemler kullanılır. Bu yöntemler, dağılıma ilişkin herhangi bir varsayım gerektirmediğinden kullanışlıdır. Bunun yanı sıra yaşam verilerinin bazı özel durumlarından dolayı da bu yöntemler seçilmektedir,^{2,3,5}

- Yaşam süresi genelde sağa çarpık, yani pozitif çarpık bir dağılıma sahip değişkenlerdir. Standart parametrik dağılımlar (normal, lognormal, gamma, vb.) ise çoğunlukla simetrik olduklarından yaşam verilerinin analizinde, parametrik olmayan analiz yöntemlerin kullanılması daha uygun olmaktadır.
- Parametrik olmayan yöntemler parametre olarak konum parametreleri (medyan gibi) kullanmaktadır ki bu parametreler uç değerlerden veya yaşam verileri için sansürlü gözlemlerden etkilenmemektedir.
- Parametrik olmayan tahminler sansürü daha kapsamlı hesaba kattıkları için daha uygundur ve daha çok tercih edilmektedir.
- Bazı veri setleri dağılım bakımından farklı özelliklere sahip olabilmektedirler.

Bu özelliklerden dolayı verilerin parametrik dağılımlara uyarlanması zorlaşmaktadır. Tüm bunların yanında parametrik olmayan modellerin birçok eksiklikleri de bulunmaktadır. Bunlar;

- Aynı verilere uygulanan farklı parametrik olmayan testler, farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu da testlerin gücünün zayıf olduğunu göstermektedir.
- Sıklıkla kullanılmasına rağmen varsayımların karşılanıp karşılanmadığına bakılmadığı için istatistiksel çıkarımlarda hatalı yorumlamalara neden olabilir.

En önemli parametrik olmayan analiz yöntemleri; Yaşam Tablosu Analizleri ve Kaplan-Meier Yöntemi olarak ifade edilmektedir.

2.4.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi

Yaşam tablosu yöntemi, yaşamı ölçmek ve tanımlamak için kullanılan en eski tekniklerden biridir. Yaşam, nüfus artışı, doğurganlık, göç ve çalışma hayatı uzunluğu gibi çalışmalarda kullanılmıştır. Belirli bir popülasyonun belirli bir dönemdeki ölüm durumlarını özetleyen bu yaşam tablolarına, nüfus yaşam tabloları denir. Klinik ve epidemiyolojik araştırmalar daha yaygın hale geldikçe, belirli bir hastalığı olan ve belirli bir süre takip edilen hastalara yaşam tablosu yöntemi uygulanmıştır. Hastalar için yapılan yaşam tabloları klinik yaşam tabloları olarak adlandırılır. Hesaplama nüfus ve klinik yaşam tabloları benzer olmakla birlikte, gerekli verilerin kaynakları farklıdır.^{2,3}

Yaşam tablosu yöntemi, yaşam sürelerinin aralıklar halinde gruplandırılabilmesi için gözlemlerin tüm yaşam bilgilerini içermesini gerektirir. Örneğin, endometrium kanseri hastalarının beş yıllık yaşam oranını hesaplarken, kişinin yalnızca beş yıl veya daha uzun süredir çalışmaya başlayan hastalarla sınırlandırmasına gerek yoktur. Dört, üç, iki ve hatta bir yıl süreyle başvuran hastalar, beş yıllık yaşamın değerlendirilmesine yararlı bilgiler sağlar.¹

2.4.1.2. Kaplan-Meier Yöntemi

Kaplan-Meier yöntemi, bireyin ölümü, tedaviye yanıt vermesi veya ilacın sonuç vermesi gibi olayın meydana gelme olasılığının zamana bağlı değişimini analiz eden bir yöntem olarak ifade edilmektedir. Kaplan-Meier yönteminde hesaplamalar frekans dağılım tablosu üzerinden değil, tek tek veriler üzerinden yapılır. Kaplan-Meier tahmininin bu özelliği az sayıda birey içeren örneklemin de kullanılmasına izin verir. Bu yöntemde hayatta kalma süresi her bir ölüm gerçekleştiğinde hesaplandığı için tedaviden geri çekilen hastalar dikkate alınmaz. Kaplan-Meier tahmin edicisi, kolay hesaplanması ve anlaşılır olması bakımından çok kullanılan bir tahmin edicidir.

Kaplan-Meier yönteminde her olay zamanı için yeni bir olasılık tahmin edilmektedir. Sonuçta meydana gelen olaylardan merdiven basamaklarına benzeyen bir şekil elde edilmektedir. Doğal olarak olay zamanları arasında belli bir sıra gözlenmemektedir. Takipte kayıp olan veya tamamlanmamış kişiler hesaplamadan çıkmaktadır.^{3,22}

Kaplan-Meier metodunun asimptotik normal dağılıma sahip olması, varyansının hesaplanabilmesi ve yaşam zamanları ile sansürleme zamanlarının bağımsızlığı dışında başka bir varsayım gerektirmemesi, yönteme eğilimi arttıran önemli faktörlerdendir. Parametrik modellerin, tahminlerde daha güçlü olmasına rağmen varsayımlarındaki herhangi bir bozulmadan dolayı analiz sonucu elde edilen tahmin edicilerde yanlılığa neden olabilmektedir. Parametrik analizde kullanılan dağılım, incelenen veriye uyum sağlıyorsa parametrik modelleme daha iyi tahminler vermektedir.

Yaşam tablosuyla en önemli farkı, araştırmacı tarafından tespit edilen zaman dilimleri yerine, meydana gelen her ölümden oluşan ve eşit olmayan yeni zamanlarda tahmin gerçekleştirmesidir.²³ Her bir ölüm, bir zaman aralığı içerisinde olacak şekilde düzenlenir ve bu ölüm aralığının başında gelir.

Yaşam tablosu ve Kaplan-Meier yöntemleri yaşam fonksiyonları açısından benzer ve farklı özelliklere sahiptir.^{3,24-26} Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- Yaşam tablosu ve Kaplan-Meier yöntemleri birey sayısı fazla iken benzer sonuçlar verir. Ancak, yaşam tablosu yönteminde zaman dilimlerine düşen birimler azaldıkça kestirimler etkilenmektedir, Kaplan-Meier yöntemi ise bu durumdan etkilenmez. Birey sayısı fazla olduğu durumlarda yaşam tablosu yöntemi tercih edilmelidir.
- Kaplan-Meier yönteminde tekrarlı ölçüm sürelerinin olasılıkları hesaplanmadığı için tekrarlı ölçüm az ise Kaplan-Meier yöntemi tercih edilmektedir.
- Kaplan-Meier yönteminde eksik veri ve kayıp veriler göz ardı edilir ve sadece ölüm olayları üzerinden yaşam olasılığı hesabı yapılır. Bu olasılık da ölümün meydana geldiği an doğrultusunda hesaplanır.
- Kaplan-Meier yönteminde kesin ölüm tarihi kullanılır, ancak yaşam tablosu yöntemi yaklaşık bir olasılık verir. Bu yüzden Kaplan-Meier yönteminde bulunan yaşam olasılığı daha nettir.

2.4.2. Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırmasında Kullanılan Parametrik Olmayan Testler

İki tedavi grubundaki birey sayıları sırasıyla n_1 ve n_2 olsun. $x_1, \dots, x_{r_1}$ 1. gruptaki r_1 başarısız bireyi ve $x_{r_1+1}^+, \dots, x_{n_1}^+$ $n_1 - r_1$ ise sansürlü gözlemleri gösterebilir. $y_1, \dots, y_{r_2}$ 2. gruptaki r_2 başarısız bireyi ve $y_{r_2+1}^+, \dots, y_{n_2}^+$ $n_2 - r_2$ ise sansürlü gözlemleri gösterebilir. Yani, çalışmanın sonunda 1. tedaviyi alan $n_1 - r_1$ ve 2. tedaviyi alan $n_2 - r_2$ olan hastalar hala hayattadır. Grupta 1'deki gözlemler için $S_1(t)$ yaşam fonksiyonunu ve 2. gruptaki gözlemler için $S_2(t)$ yaşam fonksiyonunu gösterebilir.

Böylece sıfır hipotezi;

$$H_0: S_1(t) = S_2(t) \quad (1. \text{ ve } 2. \text{ tedaviler eşit şekilde etkin})$$

olarak ifade edilirken alternatif hipotezler ise;

$$H_1: S_1(t) > S_2(t) \quad (1. \text{ tedavi } 2. \text{ tedaviden etkindir})$$

$$H_2: S_1(t) < S_2(t) \quad (2. \text{ tedavi } 1. \text{ tedaviden etkindir})$$

$$H_3: S_1(t) \neq S_2(t) \quad (1. \text{ ve } 2. \text{ tedaviler eşit etkinlikte değildir})$$

şeklinde ifade edilir.

İki ya da üç grubun yaşam dağılımını karşılaştırmak için tahmini yaşam fonksiyonlarının grafiği çizilebilir, ancak grafik yöntemi dağılımlar arasındaki fark hakkında kabaca bilgi verir. Farkın anlamlı olup olmadığını ya da şansa bağlı olup olmadığını göstermez. Bunun için istatistiksel testler gereklidir. İki yaşam dağılımının karşılaştırmasında birçok parametrik olmayan test bulunmaktadır. Bunlar; Logrank testi, Gehan'ın genelleştirilmiş Wilcoxon testi, Cox-Mantel testi, logrank testi ve Peto ve Peto'nun genelleştirilmiş Wilcoxon testidir.^{1,27-34}

2.4.2.1. Logrank Testi

Yaşam dağılımlarının karşılaştırılmasında en çok kullanılan parametrik olmayan testtir. Özellikle verilerin sansürlü ve sağa çarpık olduğunda kullanılması uygundur. Aynı zamanda Nathan Mantel ve David Cox'un adını taşıyan Mantel-Cox testi olarak da

adlandırılır.^{32,35,36} Logrank test istatistiği, gözlemlenen her olay anında iki grubun hazard fonksiyonlarının tahminlerini karşılaştırır. Logrank istatistiği, bir olayın meydana geldiği zamandan bağımsız olarak tüm hesaplamalara aynı ağırlığı verir.^{37,38} Logrank testindeki hesaplamalar olayların meydana geldiği zaman aralığının ranklarına (sıralarına) dayanmaktadır. Testin ismi de logaritmik yaklaşımdan ve bu ranklardan gelmektedir.^{1,11} Logrank test istatistiği:

$$\text{Logrank test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}}$$

şeklinde ifade edilir.

Burada,

d_{ij} : i. grupta j. zamanda ilgilenilen olayın gözlemlendiği birey sayısı

d_j : j. zamanda toplam ilgilenilen olayın gözlemlendiği birey sayısı

r_{ij} : j. zamanda i. gruptaki risk altında olan birey sayısı

r_j : j. zamanda toplam risk altındaki birey sayısı

r_{1j} : j. zamanda birinci gruptaki risk altındaki birey sayısı

r_{2j} : j. zamanda ikinci gruptaki risk altındaki birey sayısıdır.

Logrank testinde, gruplara ait hazard fonksiyonlarının paralel olduğu varsayılır. Bir başka deyişle, grupların takibi süresince hazard oranlarının aynı olması varsayılır.^{37,39}

2.4.2.2. Gehan Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi

Gehan'ın Genelleştirilmiş Wilcoxon Testi, Wilcoxon'ın sıra toplamı testini değiştirerek sansürlenmiş veriler içeren iki bağımsız grubun yaşam dağılımlarını karşılaştırmak için Gehan tarafından önerilmiştir.^{30,40-42} Bu testin altında yatan temel mantık, grup 1'deki her bir x_i veya x_i^+ gözleminin; grup 2'deki her bir y_j veya y_j^+ gözlemi ile karşılaştırılmasına dayanır. Her karşılaştırma sonucunda U_{ij} skoru elde edilir. U_{ij} , +1, 0, -1 değerlerini alır. Test istatistiği U_{ij} değerlerinin toplamı ile elde edilir.¹

Bu testte belirli zaman aralığında (t_j) gözlenen ve beklenen olayın karşılaştırılmasıyla, gruplardaki toplam risk altındaki kişi sayısına göre ağırlıklandırılmasıyla elde edilir. Ağırlık risk altındaki kişilerin sayısı olduğundan, Gehan-Wilcoxon testi, risk altındaki sayının daha büyük olduğu yaşam eğrisinin başlangıcındaki bilgilere daha fazla önemseyerek erken başarısızlıkların sonraki başarısızlıklardan daha fazla ağırlık almasını sağlar.^{8,43,44} U_{ij} skoru aşağıdaki koşul doğrultusunda belirlenir:

$$U_{ij} = \begin{cases} +1, & x_i > y_j \text{ veya } x_i^+ \geq y_j \\ 0, & x_i = y_j \text{ veya } x_i^+ < y_j \text{ veya } x_i > y_j^+ \text{ veya } (x_i^+, y_j^+) \\ -1, & x_i < y_j \text{ veya } x_i \leq y_j^+ \end{cases}$$

Test istatistiği ise;

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} U_{ij}$$

olarak ifade edilmektedir. W test istatistiği sıfır ortalama ve $Var(W) = \frac{n_1 n_2 \sum_{i=1}^{n_1+n_2} U_i^2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}$ varyans ile yaklaşık olarak normal dağılıma sahiptir. Bu test istatistiği (W), asimptotik olarak normal dağılıma sahip olduğundan hesaplanan $Z = W / \sqrt{Var(W)}$ değeri standart normal dağılıma sahiptir.¹ Log-rank testi ile karşılaştırıldığında, Gehan-Wilcoxon testi, iki grubun hazard fonksiyonlarının paralel olduğu varsayımına sahip değildir, bu da onu güçlü bir test yapmaktadır.^{37,39}

2.4.2.3. Cox-Mantel testi

Bu test istatistiğinin temeli, farklı başarısızlık zamanları için 1. ve 2. gruplarda risk altında olanların sayısı belirlenerek test istatistiği hesabının yapılmasına dayanır.¹

2.4.2.4. Tarone-Ware Testi

Bu test, Logrank ve Gehan-Wilcoxon testlerinin harmonizasyonu sonucu meydana gelmiştir.⁴³ Gehan-Wilcoxon testinde olduğu gibi risk altındaki birey sayısını göz önünde bulundurarak, erken dönemdeki ölümlere yoğunlaşmaktadır.^{44,45}

Tarone-Ware testi, ağırlık olarak belirli zaman aralığında risk altındaki birey sayısının karekökünü kullanır.^{38,43} Böylece, bireysel olaylara Logrank testinden fazla, Gehan-Wilcoxon testinden daha az ağırlık vermiş olur.

2.4.2.5. Peto-Peto Testi

Bu testte, sansürlenmiş veriler varlığında yaşamın iki grup arasında karşılaştırılması için sıra sabiti test işlemi uygulanır.^{33,42} Peto-Peto testi, erken dönem olaylarına ağırlık verirken, geç dönemdeki olaylara daha az ağırlık verir.⁴⁶ Grupların hazard oranları sabit olmadığında tercih edilir.³⁷

Logrank testine benzer olarak her gözleme yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmini kullanarak elde edilen skor ataması yapılmasına dayanır.

2.4.2.6. Fleming-Harrington Testi

Fleming-Harrington tarafından önerilen bu test ağırlıklandırılmış Logrank testlerini içermektedir. Bu doğrultuda ilgilenilen grupların yaşam eğrilerinin benzer olup olmadığının karşılaştırılması için tasarlanmıştır.

$$\text{F-H test istatistiği} = \frac{\left(\sum_j [\hat{S}(t_i)]^p [1 - \hat{S}(t_i)]^q \left(d_{ij} - d_j \frac{r_{ij}}{r_j} \right) \right)^2}{\sum_{j=1}^k [\hat{S}(t_i)]^p [1 - \hat{S}(t_i)]^q \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)}}$$

Yaşam eğrilerini karşılaştıran testler ve bu testlere ait ağırlıklar Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. Parametrik olmayan testler, testlere ait ağırlıklar ve yorumlar

Test	Ağırlık	Yorum
Logrank	1	Tüm durumlar için eşit ağırlık verir
Gehan-Wilcoxon	n_i	Olayın başlangıcındaki ağırlık daha fazladır
Tarone-Ware Testi	$\sqrt{n_i}$	Olayın başlangıcındaki ağırlık daha fazladır
Peto-Peto	$\hat{S}(t_i)$	Olayın başlangıcındaki ağırlık daha fazladır
Fleming-Harrington (p, q)	$[\hat{S}(t_i)]^p [1 - \hat{S}(t_i)]^q$	p ve q değerlerine göre ağırlık değişmektedir: $p = q = 0.5$ ise ortadaki olaylara daha fazla ağırlık verir. $p = 1$ ve $q = 0$ başlangıçtaki olaylara ağırlık verir. $p = 0$ ve $q = 1$ sondaki olaylara ağırlık verir.

Çizelge 2.1’de yer alan parametrik olmayan testlerin yanı sıra modifiye Peto-Peto ve Cox F testi de literatürde yer almaktadır. Modifiye Peto-Peto testi, Peto-Peto testine benzer olarak başlangıçta meydana gelen olaylara daha fazla yoğunlaşır ve test istatistiği hesaplanırken yaşam fonksiyonu tahmininin yanında risk altındaki kişi sayısı göz önünde bulundurulmaktadır.^{38,47} Cox F testi ise üstel dağılımdan gelen sıralı skorlara dayanır. Bu test 1. ve 2. tip sansürlenmiş gözlemi olmayan örneklem için geçerli iken, 3. tip sansürlenmiş olanlara uygun değildir.¹

2.4.3. Yaşam Verilerine Uygun Dağılımlar

Parametrik testlerden uygulama yapılabilmesi için öncelikle verinin belli bir dağılıma sahip olması gerekmektedir. Yaşam analizinde, ilgilenilen veriye hangi dağılımın uyacağı son derece önemlidir. Örneğin bazı hasta grupları için uygun yaşam dağılımının bulunması genellikle sık rastlanan bir problemdir. Hastalar aynı zaman aralıklarında ölmeyeceklerinden dolayı histogram, ortalama ve ortancaların hesaplanmasında kullanılan basit metotlar genellikle yeterli olmamaktadır. Veriler yaşam sayısının, en az gözlemlenmiş yaşayan hasta sayısı kadar olmasını sağlayan sansürlü gözlemler de içermektedir.¹⁻³

Yaşam verilerinde yaygın olarak kullanılan bazı dağılımlar şunlardır:

- Üstel Dağılım
- Weibull Dağılım
- Log-normal Dağılım
- Gama ve Genelleştirilmiş Gama Dağılımı
- Log-Lojistik Dağılım

2.4.3.1. Üstel dağılım

Üstel dağılım, yaşam çalışmalarında en basit ve en önemli dağılımdır. Araştırmacılar, 1940’ların sonlarında, elektronik sistemlerin yaşam modelini tanımlamak için kullanmaya başlamıştır. Üstel dağılım genellikle tamamen rastgele bir başarısızlık modeli olarak adlandırılır. Yaşam verilerinin çoğu üstel dağılımı yeterince tanımlanamasa da, bu dağılımın anlaşılması, daha genel durumların tedavisini kolaylaştırır.^{1,13,14}

Üstel dağılım, sabit bir hazard oranı λ ile karakterize edilir ve bu tek parametresidir. Yüksek bir λ değeri, yüksek risk ve kısa yaşam anlamına gelir; düşük λ değeri düşük riski ve uzun yaşamı gösterir.

Yaşam süresi T , λ parametrelili bir üstel dağılıma uyduğunda olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & t \geq 0, \lambda > 0, \\ 0 & t < 0 \end{cases},$$

kümülatif dağılım fonksiyonu,

$$F(t) = 1 - e^{-\lambda t} \quad t \geq 0,$$

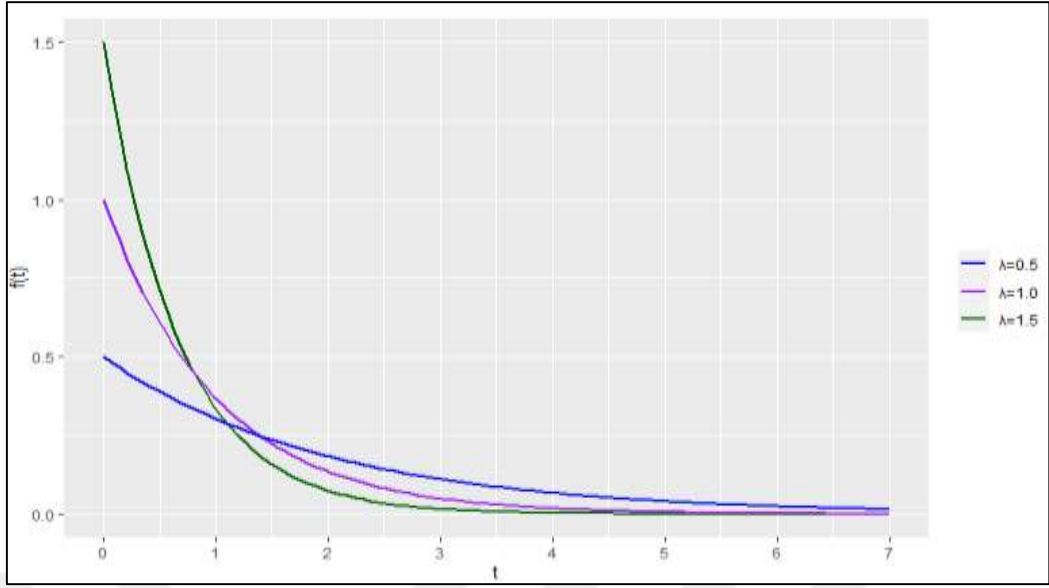
yaşam fonksiyonu,

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad t \geq 0$$

olarak tanımlanır. Böylece hazard fonksiyonu,

$$h(t) = \lambda \quad t \geq 0$$

olarak ifade edilir. Üstel dağılım, bireyin yaşından bağımsız olarak sabit bir hazard oranı ile karakterize edildiğinden, yaşlanma veya yıpranma yoktur ve başarısızlık veya ölüm, zamandan bağımsız rastgele bir olaydır. $\lambda = 0.5$, $\lambda = 1.0$, $\lambda = 1.5$ parametreleri için üstel dağılım olasılık yoğunluk fonksiyonu için grafik Şekil 2.3'te yer almaktadır.



Şekil 2.3. $\lambda = 0.5, \lambda = 1.0, \lambda = 1.5$ için üstel dağılım olasılık yoğunluk fonksiyonu grafiği

2.4.3.2. Weibull dağılımı

Weibull dağılımı, üstel dağılımın bir genellemesi olarak ifade edilir. Bununla birlikte, üstel dağılımın aksine, sabit bir hazard oranı varsaymaz ve bu nedenle daha geniş bir uygulama çerçevesine sahiptir. Weibull dağılımı iki parametre, γ ve λ ile karakterize edilir. γ değeri dağılım eğrisinin şeklini (shape) ve λ değeri de ölçeklemesini (scale) belirler. Dolayısıyla γ ve λ sırasıyla şekil ve ölçek parametreleri olarak adlandırılır.^{1,15}

Olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1}e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad t \geq 0, \quad \gamma, \lambda > 0$$

kümülatif dağılım fonksiyonu,

$$F(t) = 1 - e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

yaşam fonksiyonu,

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

hazard fonksiyonu,

$$h(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$$

olarak ifade edilir.

2.4.3.3. Lognormal dağılım

En basit şekliyle lognormal dağılım, logaritması normal dağılımı izleyen bir değişkenin dağılımı olarak tanımlanabilir. Yaşam süresi T olmak üzere, $\log T$ ortalaması μ ve varyansı σ^2 olan normal dağılımdır. Böylece, T log normal dağılır ve T , $\Lambda(\mu, \sigma^2)$ olarak ifade edilir. Burada μ ve σ^2 lognormal dağılımın ortalama ve varyansı olarak düşünülmemelidir.^{1,16,19}

Olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\log t - \mu)^2\right] \quad t > 0, \quad \sigma > 0$$

yaşam fonksiyonu,

$$S(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_t^{\infty} \frac{1}{x} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\log x - \mu)^2\right] dx$$

olarak ifade edilir.

2.4.3.4. Gama ve Genelleştirilmiş Gama Dağılımları

Gama dağılımı, üstel ve ki-kare dağılımını içerir.^{1,20,21} Gama dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$f(t) = \frac{\lambda}{\Gamma(\gamma)} (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-\lambda t} \quad t > 0, \quad \gamma > 0, \quad \lambda > 0$$

γ ve λ sırasıyla şekil ve ölçek parametrelerini ifade eder.

Genelleştirilmiş gama dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu ise,

$$f(t) = \frac{\alpha \lambda^{\alpha}}{\Gamma(\alpha)} t^{\alpha-1} \exp[-(\lambda t)^{\alpha}]$$

olarak ifade edilir.

Üstel, Weibull, lognormal ve gama dağılımları λ , α ve γ olmak üzere üç parametrelili genelleştirilmiş bir gama dağılımının özel durumlarıdır. Genelleştirilmiş gama dağılımında,

- $\alpha = \gamma = 1$ ise üstel dağılım
- $\gamma = 1$ ise Weibull
- $\alpha = 1$ ise Gama dağılımı
- $\gamma = \infty$ ise Lognormal

elde edilir.

2.4.3.5. Log-lojistik dağılım

$\log(T)$ lojistik bir dağılıma sahip ise yaşam süresi T , loglojistik bir dağılıma sahiptir. Log-lojistik dağılımın olasılık yoğunluk, yaşam, hazard ve kümülatif hazard fonksiyonları sırasıyla aşağıda verilmiştir:¹

$$f(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{(1 + \alpha t^{\gamma})^2}$$

$$S(t) = \frac{1}{1 + \alpha t^{\gamma}}$$

$$h(t) = \frac{\alpha \gamma t^{\gamma-1}}{1 + \alpha t^{\gamma}}$$

$$H(t) = \log(1 + \alpha t^{\gamma})$$

$$t \geq 0, \quad \alpha > 0, \quad \gamma > 0$$

Uyum İyiliği Test İstatistikleri:

Gözlemlenen yaşam süreleri için uygun olup olmadığını test etmek üzere istatistiklerin nasıl oluşturulacağını görmek adına üstel dağılım örnek alındığında $\gamma = 1$ için Weibull, $\alpha = 1$ için gama ve $\alpha = \gamma = 1$ için genelleştirilmiş gama dağılım, üstel dağılıma indirgenir. Bu nedenle, üstel dağılımın incelenen yaşam süresi için uygun olup olmadığını test etmek adına, ilk olarak Weibull dağılımına sahip olduğu varsayılır ve $\gamma = 1$ olup olmadığı test edilir. Gama olduğu varsayılır ve $\alpha = 1$ olup olmadığı test edilir. Genelleştirilmiş gama dağılımına sahip olduğu varsayılır ve $\alpha = \gamma = 1$ olup olmadığını test edilir. Benzer şekilde, Weibull dağılımları ailesinin veya gama dağılımlarının veya lognormal dağılımlarının gözlemlenen yaşam verileri için uygun olup olmadığını test etmek için, genelleştirilmiş bir gama dağılımı ele alınarak sırasıyla $\gamma = 1$ veya $\alpha = 1$ veya $\gamma \rightarrow \infty$ test edilir. Bu nedenle, bir dağılım ailesinin uygunluğunun test edilmesi, dağılımdaki parametrelerin bir alt kümesinin bazı spesifik değerlere eşit olup olmadığını test etmeye eşdeğerdir.^{1,48}

Bir dağılımdaki parametrelerin belirli değerlere eşit olup olmadığını test etmek için test istatistikleri aşağıda yer almaktadır.

Bir Dağılımdaki Parametrelerin Alt Kümesinin Testi:

Parametrik dağılımdaki tüm parametreleri $\mathbf{b} = (\mathbf{b}_1, \mathbf{b}_2)$ göstermek üzere, burada $\mathbf{b}_1$ ve $\mathbf{b}_2$, parametrelerin alt kümeleridir ve hipotez;

$$H_0: \mathbf{b}_2 = \mathbf{b}_0$$

olarak ifade edilir. $\mathbf{b}_0$ belirli sayıların bir vektörüdür. Burada $\hat{\mathbf{b}}$, $\mathbf{b}$ 'nin maksimum olabilirlik tahmini ve $\mathbf{b}_2 = \mathbf{b}_0$ verildiğinde $\mathbf{b}_1$ 'in maksimum olabilirlik tahmini $\hat{\mathbf{b}}_1(\mathbf{b}_0)$, ve $\hat{\mathbf{V}}_2(\hat{\mathbf{b}})$ ise $\mathbf{b}_2$ 'ye karşılık gelen kovaryans matrisi olsun.

H_0 hipotezi altında aşağıdaki iki istatistiğin her ikisi de $\mathbf{b}_2$ boyutuna (veya içindeki parametrelerin sayısına) eşit serbestlik derecelerine sahip asimptotik bir ki-kare dağılımına sahiptir.¹

1. Log-olabilirlik oranı istatistiği:

$$X_L = 2[l(\hat{\mathbf{b}}) - l(\hat{\mathbf{b}}_1(\mathbf{b}_0), \mathbf{b}_0)]$$

2. Wald istatistiği:

$$X_W = (\hat{\mathbf{b}}_2 - \mathbf{b}_0)' \hat{V}_2^{-1}(\hat{\mathbf{b}})(\hat{\mathbf{b}}_2 - \mathbf{b}_0)$$

olarak ifade edilir.

Bir Dağılımdaki Tüm Parametrelerin Testi:

$\mathbf{b}'$ deki tüm parametrelerin belirli bir $\mathbf{b}_0$ bilinen değerler kümesine eşit olup olmadığını test etmek için hipotez;

$$H_0: \mathbf{b} = \mathbf{b}_0$$

olarak ifade edilir ve üç test istatistiği;

1. Log-olabilirlik oranı istatistiği:

$$X_L = 2[l(\hat{\mathbf{b}}) - l(\mathbf{b}_0)]$$

2. Wald istatistiği:

$$X_W = -(\hat{\mathbf{b}} - \mathbf{b}_0)' \frac{\partial^2 l(\mathbf{b}_0)}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{b}'} (\hat{\mathbf{b}} - \mathbf{b}_0)$$

3. Score istatistiği:

$$X_S = \left[\frac{\partial l(\mathbf{b}_0)}{\partial \mathbf{b}} \right]' \left[- \frac{\partial^2 l(\mathbf{b}_0)}{\partial \mathbf{b} \partial \mathbf{b}'} \right]^{-1} \frac{\partial l(\mathbf{b}_0)}{\partial \mathbf{b}}$$

olarak ifade edilir.

Üç istatistik de, p serbestlik derecesi ($\mathbf{b}$ 'nin boyutu veya $\mathbf{b}'$ deki parametre sayısı) ile asimptotik ki-kare dağılımına sahiptir.¹

Literatürde sıklıkla log-olabilirlik oranı istatistiği kullanılarak hangi yaşam dağılımının veriye uygun olacağı saptanır. Bu kapsamda H_0 hipotezinde altta yatan

dağılımın daha indirgenmiş bir dağılım olduğu varsayılır (Örneğin, H_0 : üstel, H_1 :Weibull).

2.4.4. Yaşam Süresini Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

2.4.4.1. Cox Regresyon Modeli

Yaşam verilerinin incelenmesinde en çok kullanılan yöntemlerden biri olan Cox Regresyon yöntemi Cox tarafından 1972 yılında geliştirilmiş ve Kalbfleisch ve Prentice'in katkıları ile bugünkü değerini kazanmıştır. Zamana bağlı olarak ilgilenilen olayın sonucuna ait durumların değerlendirilmesi ve bu sonucun ortaya çıkmasına etki edebilecek değişkenlerin etkilerinin araştırılması adına Cox regresyon modeli kullanılır. Cox regresyon modeli ilgilenilen olayın risklerinin elde edilmesini sağlar. İlgilenilen özelliklerin Cox modeline katkısının olup olmadığı önemlidir. Burada katsayının pozitif ya da negatif olma durumuna göre yaşam süresinin riski ifade edilir. Pozitif bir katsayı, ilgilenilen olaya ait riskin daha çok olduğunu ifade ederken negatif katsayı ise riskin daha az olduğunu vurgular.

Üstel fonksiyon kullanılarak modelde yer alan katsayının üsteli elde edilir ($\exp(B)$). Bu ise hazard fonksiyonunu ifade eder.

Cox regresyon analizi, parametrik modellerin gerektirdiği varsayımların (normallik, bağımsızlık gibi) sağlanmadığı durumlarda kullanılabilir. Cox regresyon modeli için iki temel varsayım bulunmaktadır:

- ✓ Bağımsız değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerine etkileri loglineerdir.
- ✓ Bağımsız değişkenlerin loglineer fonksiyonu ile hazard fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır.

Bu iki varsayıma ek olarak, farklı bağımsız değişkene sahip olan iki birimin hazard oranının zamana göre değişmemesi, yani sabit olması gerekmektedir. Hazard oranı ile ilgili bu varsayım orantısal hazard varsayımı olarak ifade edilmektedir.

Bir gözlemin bağımsız değişkenlerine (x) ilişkin hazard fonksiyonu $h(t, x)$ olmak üzere

$$h(t, x) = h_0(t) \exp(\beta x)$$

olarak ifade edilir ve yaşam verilerinde neden sonuç ilişkilerinin ortaya konulmasında kullanılan bir model olarak tanımlanır. Orantısal hazard modeli, yaşam verilerini saptamak için kullanılan yarı parametrik bir modeldir. Eğer herhangi bir bağımsız değişken zaman ile değişir ise orantısal hazard varsayımı ihlal edilmiş olur. Bu varsayım modele “*zaman * bağımsız değişken*” etkileşim teriminin eklenmesi ile test edilir. Bu etkileşim terimi $x * t$ veya $x * \log t$ ‘dir. Etkileşim katsayısının sıfır olup olmadığının hipotezi reddedilirse Cox orantısal hazard modelinin veriye uygun olmadığı ifade edilir. Herhangi bir etkileşim terimi için kurulan hiçbir hipotez reddedilemiyor ise, orantısal hazard varsayımının uygun olduğu sonucuna varılır. Orantısal hazard varsayımının sağlanmadığı durumda parametrik modeller tercih edilmelidir.

Orantısal hazard modelinin uygunluğu için rezidülerden (Cox-Snell, Deviance-Martingale Rezidü, Schoenfeld rezidü) yararlanılabilir. Bu rezidülerin yaşam süresi veya bağımsız değişkenlere karşı grafiği çizdirilir. Bu grafikte model uygunluğu ve sapan değerler hakkında bilgi verir. Örneğin, Cox Snell rezidüleri için çizdirilen grafikte, 45 derecelik bir doğru orantısal hazard modeli için uygunluğun göstergesidir.

Parametre Anlamlılığının Testi:

Sıfır hipotezi $H_0: \beta = 0$ olmak üzere Cox modelindeki β katsayılarının anlamlılığını test etmek amacıyla

- ✓ Wald testi
- ✓ Olabilirlik oran testi
- ✓ Skor testi

kullanılmaktadır.

Wald test istatistiği; t veya z istatistiğinin genelleştirilmiş şeklidir. İlgilenilen değişkene ait regresyon katsayısının, katsayının standart hatasına oranı Wald istatistiğini vermektedir. Test istatistiği,

$$w = z = (\beta / SH_{\beta})$$

olarak tanımlanır. Bu istatistik standart normal dağılım göstermektedir. Ayrıca Wald istatistiği

$$w = z^2 = (\beta / SH_\beta)^2$$

olarak da kullanılabilir, yani 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımı gösterir. 1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değerleri ile karşılaştırılır.

Olabilirlik oran testi, hipotezdeki parametre değerleri içinde maksimum olan değerlerin olabilirliğinin oranına dayanır. Wald testinden daha genel bir testtir. Aynı anda birçok değişkenin Cox modeline alındığı durumlarda kullanılan bir testtir. Regresyon katsayı önemliliği $H_0: \beta_i = 0, i = 1, 2, \dots, p$ hipotezinin test edilmesi ile belirlenir. Modelin en büyük olabilirlik istatistiği I_0 değeri ile modelde r tane birbirinden farklı yaşam süresi üzerine önemli etkide bulunan başka bir modelin en büyük benzerlik istatistiği I_r belirlenerek test istatistiği

$$X_L = -2 \log (I_0 / I_r)$$

olarak hesaplanır. X_L , log-olabilirlik oranı (LL) olarak bilinir. Burada I_0 , tam modelin en çok olabilirlik istatistiğini, I_r ise r değişkenli modelin en çok olabilirlik istatistiğini göstermektedir. $L_0 = \log I_0$ ve $L_r = \log I_r$ olarak ifade edilirse

$$X_L = -2 (L_0 / L_r)$$

olarak ifade edilir, hesaplanan X_L değerinin, ki-kare tablo değeri ile karşılaştırılır.

Skor test istatistiği, logaritmik olabilirlik istatistiklerinden yararlanılarak hesaplanan istatistiktir ve logrank testinin genelleştirilmiş şeklidir.

İki değerli değişkenin gözlenme oranı p , ve bu orana göre ilgilenilen değişkenin gözlenme olasılığı k ise en çok olabilirlik fonksiyonu

$$L = k \log p + (n - k) \log(1 - p)$$

olarak ifade edilir. Buradan L'nin p'ye göre alınan 1. ve 2. türevleri sıfıra eşitlenerek çözülür ve skor testinin istatistiği

$$S = \frac{(L')^2}{(L'')}$$

olarak elde edilir. S için hesaplanan değer, ki-kare tablo değeri ile karşılaştırılarak istatistiğin anlamlılığı test edilir.

2.4.4.2. Parametrik Modeller

Parametrik bir modelde yaşam süresinin teorik bir dağılıma uyduğu ve bağımsız değişkenler ile arasında ilişki olduğu bilinir. Yaşam süresi AFT (accelerated failure time / hızlandırılmış başarısızlık süresi) modeli kullanılarak analiz edilebilir. AFT modelleri orantısal hazard modellerine alternatif olarak kullanılmaktadır. Yaşam süresi için AFT modelleri, kovaryantlar ve yaşam süresi (T)'nin logaritması arasındaki ilişkinin lineer olduğu model aşağıdaki gibidir:

$$\log T = a_0 + \sum_{j=1}^p a_j x_j + \sigma \varepsilon$$

a_j ($j = 0, 1, \dots, p$) katsayı, x_j ($j = 1, \dots, p$) kovaryant, $\sigma > 0$ bilinmeyen ölçek parametresi ve ε hata terimini ifade etmektedir. Bu doğrultuda, yaşam süresinin hem kovaryantlara hem de hata teriminin dağılımına bağlı olduğu açıkça görülmektedir. AFT modeller tüm sansür tipleri için uygulanabilir.

AFT modelinin likelihood fonksiyonunun türevi alınarak sıfıra eşitlenmesi ile parametre tahminleri elde edilmeye çalışılır. Bunun için Newton-Raphson prosedürü kullanmak gerekmektedir. Hesaplama zorluğu olduğundan bu tahminler bazı bilgisayar programlama dili kullanılarak elde edilebilmektedir.

2.4.4.3. Model Performansının Değerlendirilmesi

Veriye en uygun modeli seçmek için literatürde kullanılan birçok yöntem vardır. Schwarz (1978) tarafından önerilen Bayesian bilgi kriteri (Bayesian Information Criterion- BIC), Akaike (1974) tarafından önerilen Akaike bilgi kriteri (Akaike

Information Criterion- AIC) ve log-olabilirlik (Log-likelihood-LL) en sık kullanılan bilgi kriterleridir.

Bayesian bilgi kriteri-BIC, ilgilenilen modelin log-olabilirliğine $l(\hat{\mathbf{b}})$, dağılımdaki parametre sayısına (p) ve toplam gözlem sayısına (n) dayanmaktadır:^{1, 49}

$$BIC = l(\hat{\mathbf{b}}) - \frac{p}{2} \log n$$

Burada $\hat{\mathbf{b}}$, dağılımdaki tüm parametrelerin maksimum olabilirlik tahminlerini gösterir. En küçük BIC değerine sahip dağılım, verilere en iyi uyan dağılımdır. Yeterince büyük n için BIC prosedürü tarafından seçilen dağılımın, gerçek dağılıma yaklaştığı gösterilmiştir.

Genel olarak, bir dağılımdaki p parametrelerinin sayısı arttıkça, formülde yer alan log-olabilirlik $l(\hat{\mathbf{b}})$ o kadar büyük olur. Bu nedenle, ilk terim, daha fazla parametrelili bir dağılım kullanarak kazancı temsil eder. Ancak p ne kadar büyükse, formüldeki ikinci terim de o kadar büyüktür, bu da dağılımda daha fazla parametrenin olması nedeniyle bir cezayı temsil eder. Bu nedenle, BIC, kazanç ve ceza arasında bir denge sağlar.

Akaike bilgi kriteri- AIC: Yaygın olarak kullanılan diğer bir kriter, Akaike bilgi kriteridir, burada AIC şu şekilde tanımlanır:⁵⁰

$$AIC = l(\hat{\mathbf{b}}) - 2p$$

AIC, likelihood fonksiyonuna ve dağılımdaki parametre sayısına bağlı iken, gözlem sayısına bağlı değildir.

AIC ve BIC prosedürlerinin temel amacı, eldeki veriler ile gerçeğe en yakın modelin seçimini sağlamaktır. En küçük AIC ve BIC değerine sahip model en uygun model olarak belirlenir. Yaşam analizinde kullanılabilecek modellerin performansının karşılaştırılmasında bu prosedürler sıklıkla kullanılır.

AIC ve BIC'ın yanı sıra parametre anlamlılığını test ederken kullanılan olabilirlik oran testi aynı zamanda model performanslarının karşılaştırılmasında da kullanılmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kullanılan gerçek veri seti, 2002-2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji biriminde endometrium kanseri tanısıyla ameliyatı gerçekleştirilen ve takip verilerine ulaşılabilen 839 kadın hastadan oluşmaktadır. Endometrium kanserinde nüksü/ölümü etkileyen olası risk faktörleri olarak veri kümesinde-operasyon tipi (laparotomi (LT): klasik açık kesi yöntemi ile, laparoskopi (LS): kapalı yöntem ile), yaş aralığı (<55, 55-64, ≥65), risk grubu (düşük, orta, yüksek, çok yüksek), komorbidite: hipertansiyon, diyabet gibi eşlik eden herhangi bir hastalık (var, yok), durum-status-event (nüks/ölüm var, yok) ve takip süresi (ay) değişkenleri yer almaktadır. Durum değişkenine ait 517 (%61.6) sansürlü gözlem bulunmaktadır.

Endometrium kanserinde risk grubunun kapsamlı bir risk faktörü olup ayrı parantez açarak onu detaylandırmak gerekir. Endometrium kanserinin histopatolojik tipi, evresi, derecesi, miyometrial invazyon (rahim duvarının tutulum oranı), lenfovasküler alan invazyonu, serviksin infiltrasyonu, uterus dışı tutulum ve lenf nodu metastazından oluşan parametreleri göz önünde bulundurarak düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmanın, risk grubuna ilaveten, hastaların yaşı, komorbiditeleri ve operasyon tipini de ele alarak kapsamlı klinik, cerrahi ve histopatolojik risk faktörlerinin değerlendirmesini sağlayabileceği öngörülmüş ve planlanmıştır.

Veri kümesinde “Yaşam Tablosu” yöntemi ile her bir zaman aralığı için yaşam fonksiyonları hesaplanmış ve yaşam eğrileri elde edilmiştir.

Öncelikle risk faktörleri gruplarına göre sağkalım süreleri elde edilmiş ve grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Logrank, Gehan-Wilcoxon, Tarone Ware, Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon ve Fleming-Harrington testleri yapılmıştır.

Ardından gruplarda yaşam verilerinin hangi dağılıma (Üstel, Weibull, Lognormal, Loglojistik, Genelleştirilmiş gama) uygun olduğu Bayesian bilgi kriteri (BIC), Akaike bilgi kriteri (AIC) ve LL bilgi kriterleri ile değerlendirilmiş ve uyum eğrileri elde edilmiştir.

Sonrasında tek değişkenli ve çok değişkenli Cox ve parametrik modellerde veriye en uygun modeli seçmek için BIC, AIC ve LL kriterleri ile model performansları değerlendirilmiştir.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 20 ve Rstudio versiyon 1.0.143 paket programlarından yararlanılmıştır.^{51,52} R programı içerisinde yer alan “survival (Therneau ve Lumley, 2015)”, “survminer (Kassambara ve ark., 2017)”, “survMisc (Dardis ve Dardis, 2018)” ve “flexsurv (Jackson, 2016)” paketleri kullanılmıştır.⁵³⁻⁵⁶

Örnek R kodlarına aşağıda yer verilmiştir.

(1) yaşam tablosu için,

```
km_fit <- survfit(Surv(sure, durum) ~ 1, data=veri)
summary(km_fit)
```

(2) yaşam grafiği için,

```
ggsurvplot(km_fit, data = veri, risk.table = TRUE, xlim = c(0,120),break.time.by = 20)
```

Burada risk.table, risk altındaki kişi sayısına ait tablo oluşturmayı sağlar, xlim bu sayılara ait x eksen limitlerini, break.time.by ise x ekseninde yer alan sayılar arasındaki aralığı belirlenmesinde yardımcı olur.

(3) Herhangi bir yaşam dağılımına uygunluğu belirlemek için (örneğin üstel dağılım),

```
uygun_dagilim<-flexsurvreg(Surv(sure ,durum) ~1, data = veri, dist =
"exponential")
```

kodu kullanılarak üstel dağılıma ait AIC, LL değerleri elde edilir. Bu kapsamda benzer kodlar kullanılarak farklı yaşam dağılımları için AIC ve LL belirlenebilir ve eldeki verinin hangi yaşam dağılımına daha iyi uyduğuna karar verilebilir.

(4) Parametrik yaklaşımda dağılıma uygunluk belirlendikten sonra (örneğin genelleştirilmiş gama),

```
fit_treatment<-flexsurvreg(Surv(sure ,durum) ~treatment, data =veri, dist =
"gengamma")
```



```
ft_LL<-fit_treatment$loglik
fit_intercept<-flexsurvreg(Surv(sure , durum) ~1, data =veri, dist = "gengamma")
fi_LL<-fit_intercept$loglik
LL<-(-2*(fi_LL-ft_LL))
pchisq(LL, df=1, lower.tail=FALSE)
```

kodları ile elde edilen LL değeri tedavi grupları arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı belirtilir.

(5) Parametrik olmayan yaklaşımda ise örneğin Logrank testi için,

```
Log_rank<-survdif(Surv(sure, durum) ~ treatment, data = veri, rho=0)
print(log_rank)
```

Bu kodlar ile temel olarak logrank testine ait test istatistiği, serbestlik derecesi ve p değeri elde edilir.

(6) Yaşam analizinde kullanılan parametrik olmayan testlere genel bir bakış açısı için,

```
s1 <- survfit(Surv(time=sure, event= durum) ~ treatment, data = veri)
comp(ten(s1))$supTests
```

kodu ile sırasıyla logrank, Gehan Wilcoxon, Tarone Ware, Peto-Peto ve Fleming-Harrington testi sonuçları elde edilir.

(7) Tek değişkenli Cox regresyon için,

```
coxph(Surv(sure, durum) ~ treatment, data = veri)
```

kodu kullanılarak sonuçlar elde edilir.

4. BULGULAR

4.1. Endometrium Kanseri Hastalara Ait Tanımlayıcılar ve Yaşam Tablosu

Hastaların yaş ortalaması 58.0±11.0'dir. Olası risk faktörlerine ait tanımlayıcılar Çizelge 4.1'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Hastaların olası risk faktörlerine göre tanımlayıcı özellikleri

		n(%)
Yaş grubu	<55	310 (36.9)
	55-64	295 (35.2)
	≥65	234 (27.9)
Risk grubu	Düşük	339 (40.4)
	Orta	65 (7.7)
	Yüksek	94 (11.2)
	Çok yüksek	339 (40.4)
	Bilgi Yok	2 (0.2)
Operasyon tipi	LT	519 (61.9)
	LS	320 (38.1)
Komorbidite	Yok	406 (48.4)
	Var	417 (49.7)
	Bilgi Yok	16 (1.9)

Veri kümesinde “Yaşam Tablosu” yöntemi ile her bir zaman aralığı için yaşam fonksiyonları hesaplanarak elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2’de özetlenmiştir. Elde edilen yaşam eğrisi ise Şekil 4.1’de yer almaktadır. Bu hastaların yaşam süresi ortalaması 84.7 (79.9-89.5), medyanı ise 82.0 (65.1-98.8) aydır.

Çizelge 4.2. Endometrium kanserli hastalara ait yaşam tablosu

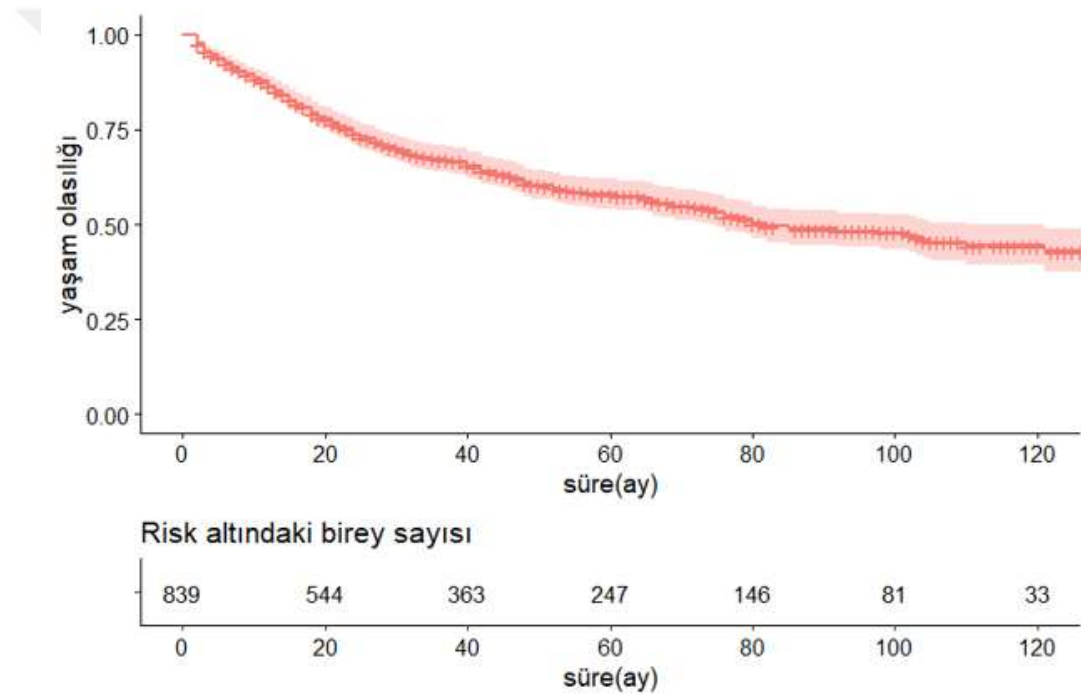
Süre(ay)	Risk altındaki kişi sayısı	Nüks/ölüm sayısı	Yaşam olasılığı	%95 Güven Aralığı
2	839	20	0.9	(0.9-0.9)
3	809	16	0.9	(0.9-0.9)
4	781	7	0.9	(0.9-0.9)
5	766	8	0.9	(0.9-0.9)
6	752	10	0.9	(0.9-0.9)
7	735	9	0.9	(0.8-0.9)
8	720	8	0.9	(0.8-0.9)
9	706	7	0.8	(0.8-0.9)
10	694	8	0.8	(0.8-0.9)

Çizelge 4.2'nin devamı

Süre(ay)	Risk altındaki kişi sayısı	Nüks/ölüm sayısı	Yaşam olasılığı	%95 Güven Aralığı
11	681	6	0.8	(0.8-0.9)
12	664	9	0.8	(0.8-0.8)
13	638	10	0.8	(0.8-0.8)
14	622	6	0.8	(0.8-0.8)
15	609	11	0.8	(0.8-0.8)
16	594	8	0.8	(0.7-0.8)
17	581	5	0.8	(0.7-0.8)
18	568	12	0.7	(0.7-0.8)
19	553	7	0.7	(0.7-0.8)
20	544	3	0.7	(0.7-0.8)
21	538	8	0.7	(0.7-0.7)
22	525	6	0.7	(0.7-0.7)
23	512	4	0.7	(0.7-0.7)
24	499	8	0.7	(0.7-0.7)
25	476	6	0.7	(0.7-0.7)
26	463	3	0.7	(0.6-0.7)
27	454	5	0.7	(0.6-0.7)
28	441	5	0.7	(0.6-0.7)
29	431	3	0.7	(0.6-0.7)
30	423	4	0.6	(0.6-0.7)
31	411	3	0.6	(0.6-0.7)
32	404	5	0.6	(0.6-0.7)
33	394	2	0.6	(0.6-0.7)
34	390	2	0.6	(0.6-0.7)
35	386	2	0.6	(0.6-0.7)
36	381	1	0.6	(0.6-0.7)
37	379	1	0.6	(0.6-0.7)
38	373	3	0.6	(0.6-0.7)
40	363	6	0.6	(0.6-0.6)
41	352	1	0.6	(0.6-0.6)
42	347	6	0.6	(0.6-0.6)
43	334	1	0.6	(0.6-0.6)
44	329	3	0.6	(0.5-0.6)
45	325	1	0.6	(0.5-0.6)
46	322	3	0.6	(0.5-0.6)
47	315	3	0.6	(0.5-0.6)
48	307	5	0.6	(0.5-0.6)
49	297	3	0.6	(0.5-0.6)
51	284	1	0.6	(0.5-0.6)
52	280	2	0.5	(0.5-0.6)
53	275	3	0.5	(0.5-0.6)
54	271	1	0.5	(0.5-0.6)
55	269	1	0.5	(0.5-0.6)
57	260	2	0.5	(0.5-0.6)
58	256	1	0.5	(0.5-0.6)
61	240	2	0.5	(0.5-0.6)
65	227	2	0.5	(0.5-0.6)
66	223	3	0.5	(0.5-0.6)
67	213	2	0.5	(0.5-0.5)
69	204	3	0.5	(0.5-0.5)
72	191	1	0.5	(0.5-0.5)
73	187	1	0.5	(0.5-0.5)
74	181	1	0.5	(0.5-0.5)
75	175	2	0.5	(0.4-0.5)
76	167	4	0.5	(0.4-0.5)

Çizelge 4.2'nin devamı

Süre(ay)	Risk altındaki kişi sayısı	Nüks/ölüm sayısı	Yaşam olasılığı	%95 Güven Aralığı
78	156	1	0.5	(0.4-0.5)
79	153	1	0.5	(0.4-0.5)
80	146	3	0.5	(0.4-0.5)
82	135	2	0.4	(0.4-0.5)
85	128	2	0.4	(0.4-0.5)
92	103	1	0.4	(0.4-0.5)
98	91	1	0.4	(0.4-0.5)
102	76	1	0.4	(0.4-0.5)
103	74	1	0.4	(0.4-0.5)
104	72	1	0.4	(0.4-0.5)
105	70	1	0.4	(0.4-0.5)
110	53	1	0.4	(0.3-0.4)
121	30	1	0.4	(0.3-0.4)



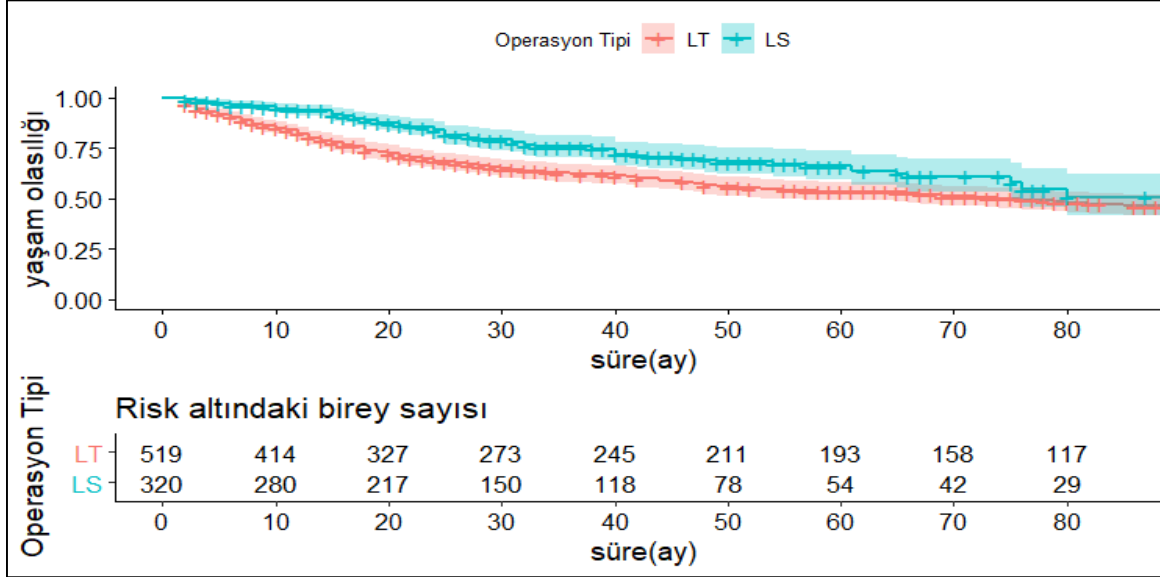
Şekil 4.1. Endometrium kanserli hastalara (n=839) ait yaşam eğrisi

4.2. Endometrium Kanserli Hastaların Risk Faktörlerine Parametrik Olmayan ve Parametrik Olan Yöntemler ile Analizi

4.2.1. Operasyon Tipi Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi

Endometrium kanserli hastalarda yaşam süresinin operasyon tipine (LT, LS) göre karşılaştırılması aşağıda verilmiştir. Operasyon tipine göre elde edilen yaşam eğrileri ve

risk altındaki birey sayısı Şekil 4.2’de yer almaktadır. Burada, LT grubundaki bireylerin yaşam olasılığının LS grubundaki bireylere göre daha düşük olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2. Endometrium kanserli hastaların operasyon tipine göre elde edilen yaşam eğrileri

Operasyon tipine göre hastaların yaşam süresi ortalaması, medyanı ve güven aralıkları Çizelge 4.3’de yer almaktadır. LT grubundaki hastaların yaşam süresi ortalaması 79.2 (73.4-85.1), medyanı 74.0 (51.9-96.0) iken LS grubundaki hastaların yaşam süresinin ortalaması 86.5 (79.9-89.5) ay olarak bulunmuştur. LT grubundaki hastaların yaşam süresi daha kısadır.

Çizelge 4.3. Operasyon tipine göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı

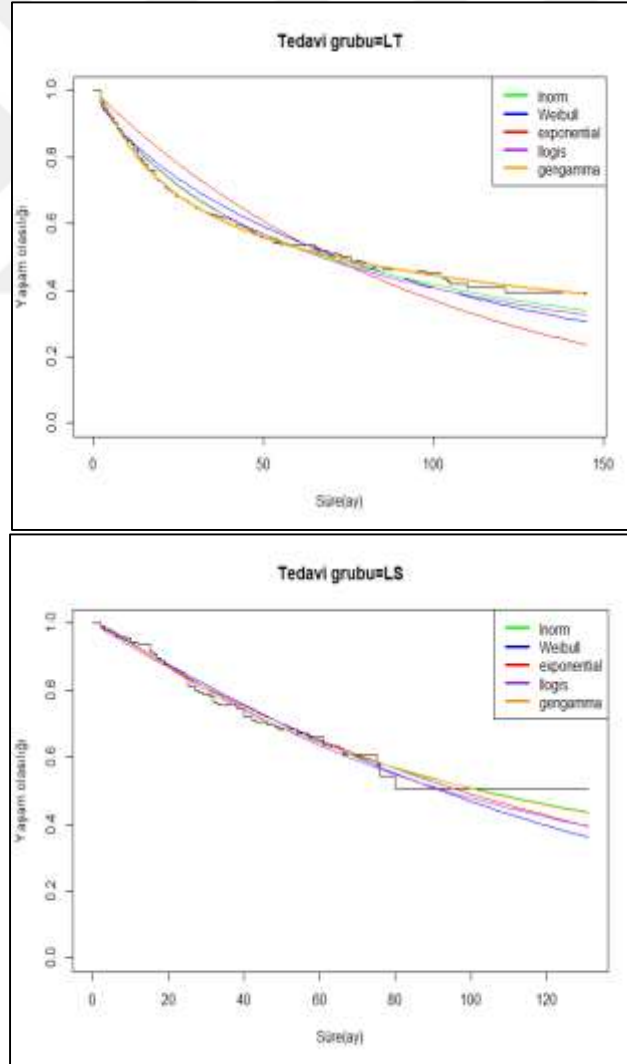
Op Tipi	Ortalama(%95 GA)	Medyan(%95 GA)
LT	79.2(73.4-85.1)	74.0(51.9-96.0)
LS	86.5(79.9-89.5)	-
Total	84.9(80.1-89.7)	82.0(64.6-99.3)

Parametrik yaklaşımlarla değerlendirmeler yapılmak istenirse, öncelikle her iki tedavi grubunun hangi yaşam dağılımına uyduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Bu kapsamda her grupta ilgilenilen yaşam dağılımları için elde edilen AIC, BIC ve LL değerlerine Çizelge 4.4’te, dağılımların yaşam eğrisine uyumuna ait grafiğe ise Şekil 4.3’te yer verilmiştir. AIC, BIC ve LL değerlerine bakılarak (en düşük AIC ve BIC, en yüksek LL) her iki grubun da lognormal ve genelleştirilmiş gama dağılımlarına

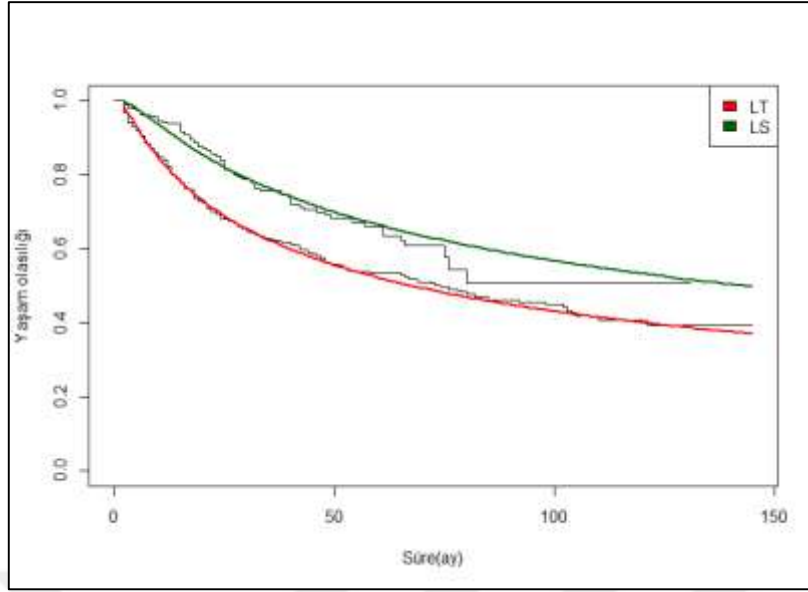
uygunluk açısından sonuçları benzerdir. Bu doğrultuda genelleştirilmiş gama dağılımına ait sonuçlara yer verilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaşam eğrisinin genelleştirilmiş gama dağılımına uyumu Şekil 4.4'tedir.

Çizelge 4.4. LT ve LS grupları için dağılımların performansı

Dağılım	Operasyon Tipi=LT			Operasyon Tipi=LS		
	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL
Üstel	2683.3	2687.5	-1340.6	989.0	992.8	-493.5
Weibull	2660.2	2668.7	-1328.1	990.1	997.6	-493.0
Lognormal	2627.6	2636.1	-1311.8	985.0	992.5	-490.5
Loglojistik	2642.9	2651.4	-1319.4	986.4	993.9	-491.2
Genelleştirilmiş gama	2616.5	2629.2	-1305.2	986.9	998.2	-490.4



Şekil 4.3. LT ve LS gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu



Şekil 4.4. LT ve LS gruplarına ait yaşam eğrilerinin genelleştirilmiş gama dağılımına uyumu

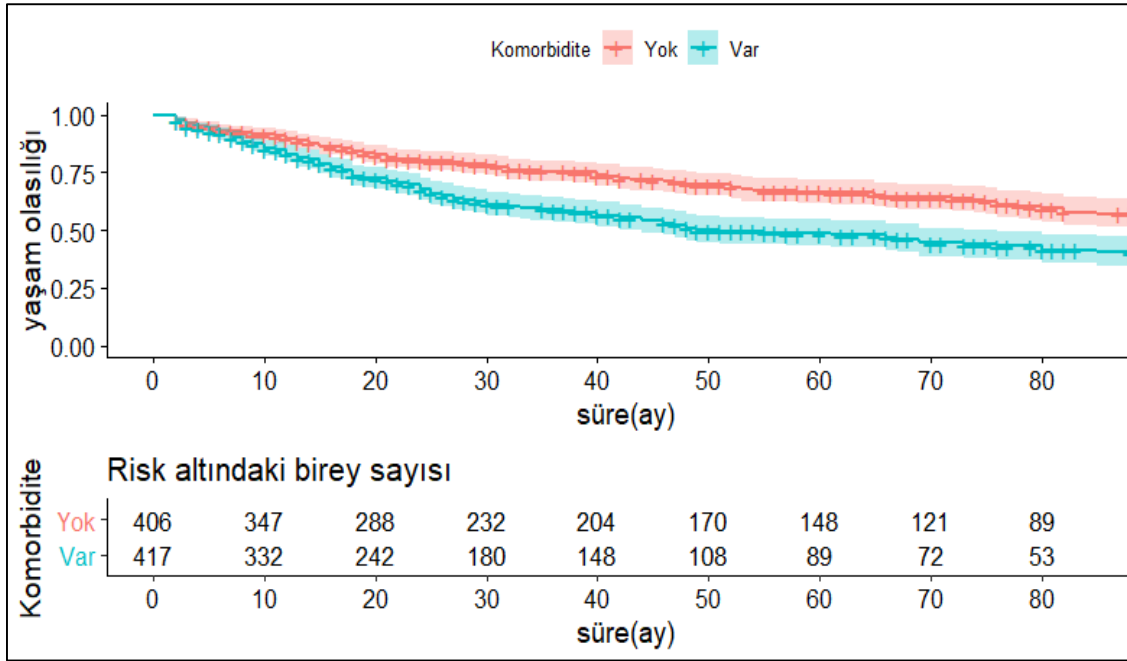
Çizelge 4.5. Operasyon tipi değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları

Testler	Test İstatistiği	p değeri
Parametrik olmayan testler		
Logrank	13.4	<0.001
Gehan-Wilcoxon	20.7	<0.001
Tarone Ware	17.6	<0.001
Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon	17.4	<0.001
Fleming-Harrington	2.4	0.118
Parametrik test	23.8	<0.001

Endometrium kanserli hastaların yaşam süresinin LT ve LS grupları arasında karşılaştırılması için yapılan parametrik ve parametrik olmayan testlere ait sonuçlar Çizelge 4.5'te yer almaktadır. Burada, Fleming-Harrington testi dışında kullanılan parametrik olmayan testlere göre, LT ve LS gruplarının yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Parametrik test kapsamında, operasyon tipinin her 2 grubunda (LT, LS) genelleştirilmiş gama dağılımına uyumunun belirlenmesinden sonra dağılım parametrelerinin benzer olup olmadığı incelenmiş ve $X_L = 23.8$ olarak elde edilmiştir ($p < 0.001$). Yani, operasyon tipine göre yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu bulunmuştur. Bu durum parametrik olmayan testler ile elde edilen sonuçlara paraleldir.

4.2.2. Komorbidite Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi

Endometrium kanserli hastalarda yaşam süresinin komorbidite durumuna (var, yok) göre değerlendirilmesi aşağıda özetlenmiştir. Komorbidite durumuna göre elde edilen yaşam eğrileri ve risk altındaki birey sayısı Şekil 4.5’de yer almaktadır. Komorbiditesi olan bireylerin yaşam olasılığının komorbiditesi olmayan bireylere göre daha az olduğu Şekil 4.5’te ifade edilmektedir.



Şekil 4.5. Endometrium kanserli hastaların komorbidite durumuna göre elde edilen yaşam eğrileri

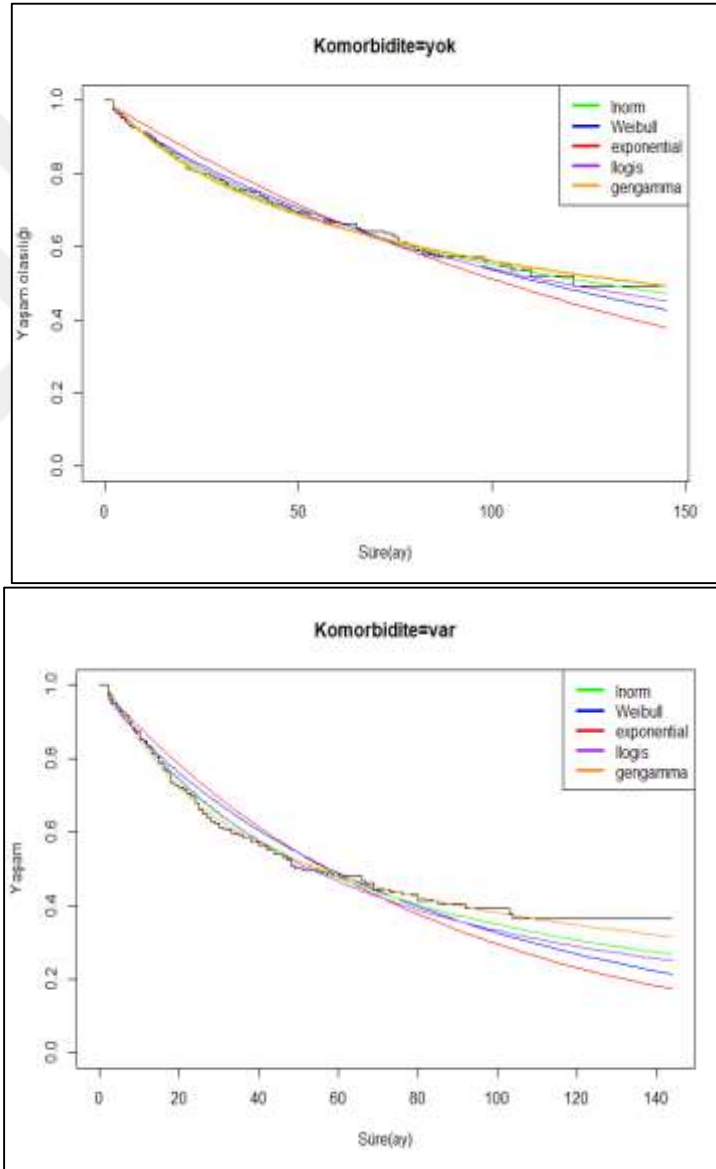
Komorbidite durumuna göre hastaların yaşam süresi ortalaması, medyanı ve güven aralıkları Çizelge 4.6’da yer almaktadır. Komorbiditesi olan hastaların yaşam süresi ortalaması 73.4 (66.5-80.3), medyanı 51.0 (36.8-65.1) iken, komorbiditesi olmayan hastaların yaşam süresi ortalaması 95.1 (88.4-101.7), medyanı 121.0 aydır. Komorbiditesi olmayanların yaşam süresinin daha fazla olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.6. Komorbidite durumuna göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı

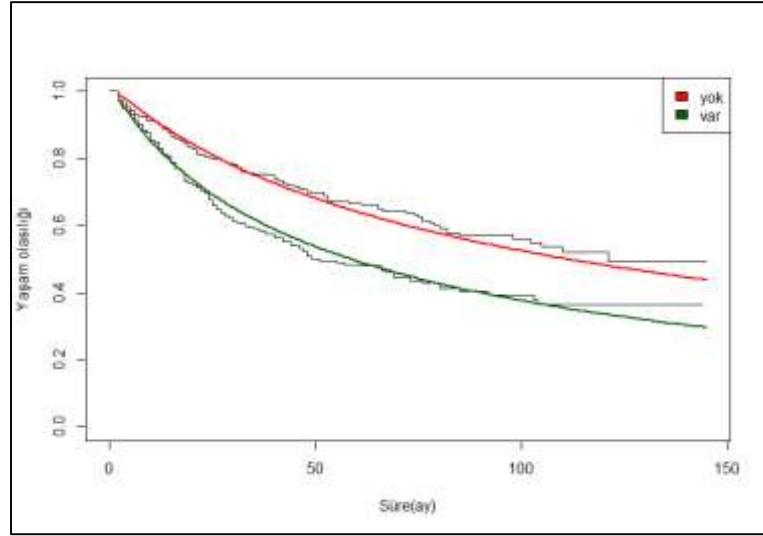
Komorbidite durumu	Ortalama(%95 GA)	Medyan(%95 GA)
Var	73.4(66.5-80.3)	51.0(36.8-65.1)
Yok	95.1(88.4-101.7)	121.0(-)
Total	84.6(79.7-89.5)	82.0(64.4-99.5)

Çizelge 4.7. Komorbidite grupları için dağılımların performansı

Dağılım	Komorbidite=var			Komorbidite=yok		
	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL
Üstel	1992.25	1996.2	-995.1	1576.0	1580.0	-787.0
Weibull	1989.1	1997.2	-992.5	1572.1	1580.1	-784.0
Lognormal	1963.2	1971.3	-779.6	1563.2	1571.5	-779.6
Loglojistik	1972.7	1980.7	-984.3	1568.5	1576.5	-782.2
Genelleştirilmiş gama	1959.6	1971.7	-976.8	1564.3	1576.4	-779.1



Şekil 4.6. Komorbidite gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu



Şekil 4.7. Komorbidite gruplarına ait yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu

Parametrik yaklaşımlarla değerlendirmeler yapılmak istenirse, her iki komorbidite grubunun yaşam dağılımına uygunluğunun belirlenmesi parametrik değerlendirmelerin ilk adımıdır. Bu kapsamda komorbidite gruplarında ilgilenilen yaşam dağılımları için elde edilen AIC, BIC ve LL değerlerine Çizelge 4.7’de, dağılımların yaşam eğrisine uyumuna ait grafiğe ise Şekil 4.6’da yer verilmiştir. AIC, BIC ve LL değerleri dikkate alındığında her iki komorbidite grubunun da lognormal dağılıma uyduğu varsayılır ve elde edilen yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu Şekil 4.7’de ifade edilir.

Çizelge 4.8. Komorbidite durumu değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları

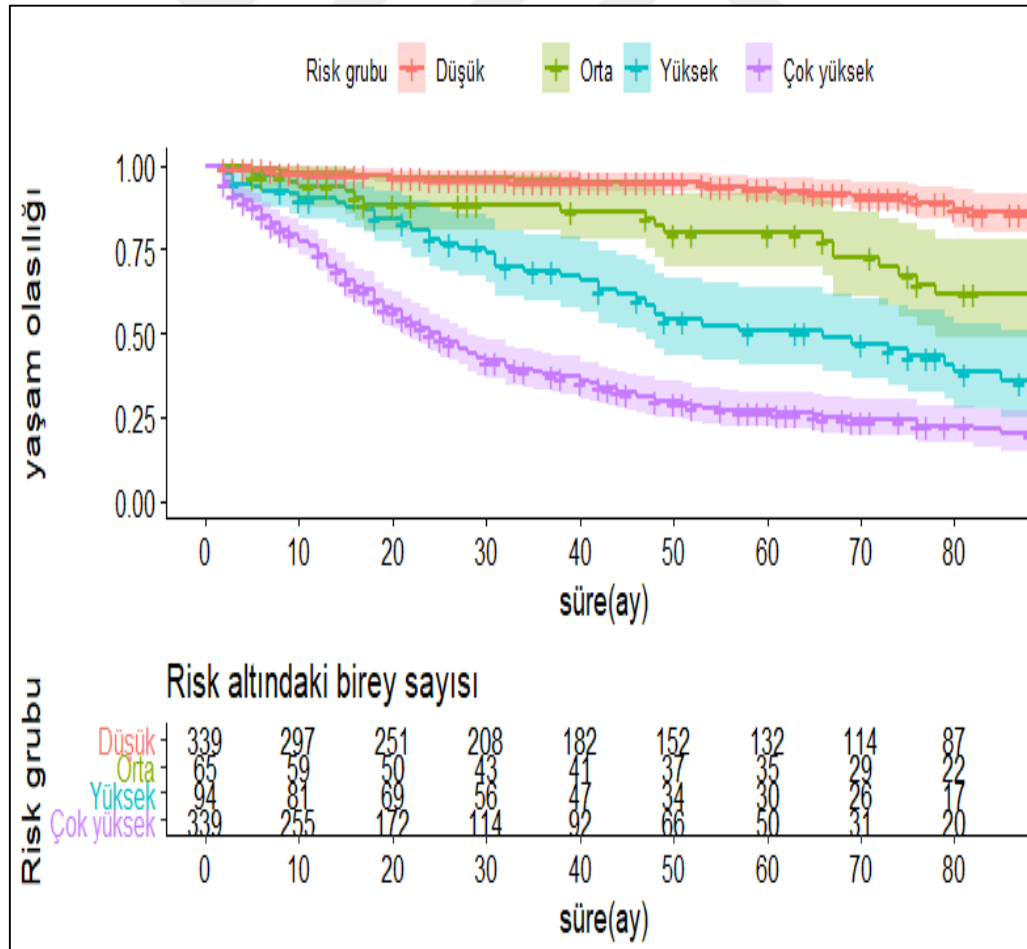
Testler	Test İstatistiği	p değeri
Parametrik olmayan testler		
Logrank	22.0	<0.001
Gehan-Wilcoxon	20.2	<0.001
Tarone Ware	22.1	<0.001
Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon	21.9	<0.001
Fleming-Harrington	18.0	<0.001
Parametrik Test	101.0	<0.001

Komorbidite grupları arasında yaşam süresinin karşılaştırılması için yapılan parametrik ve parametrik olmayan testlere ait sonuçlar Çizelge 4.8’de yer almaktadır. Kullanılan parametrik olmayan testlerin tümünde, komorbidite gruplarının yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Parametrik test

kapsamında, komorbidite gruplarında yaşam dağılımının lognormal dağılıma uyduğunun belirlenmesinden sonra dağılım parametrelerinin benzer olup olmadığı incelenmiş ve $X_L=101.0$ olarak elde edilmiştir ($p<0.001$). Bu durumda, komorbiditesi olan ve olmayan hastaların yaşam sürelerinin birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır. Bu durum parametrik olmayan testler ile elde edilen sonuçlara paraleldir.

4.2.3. Risk Grubu Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi

Endometrium kanserli hastalarda yaşam süresinin risk grubuna (düşük, orta, yüksek, çok yüksek) göre değerlendirilmesi aşağıda yer almaktadır. Risk grubuna göre elde edilen yaşam eğrileri ve risk altındaki birey sayısı Şekil 4.8’de bulunmaktadır. Burada, risk grubu düşükten çok yükseğe doğru gittikçe yaşam olasılığında meydana gelen azalış açıkça görülmektedir.



Şekil 4.8. Endometrium kanserli hastaların risk gruplarına göre elde edilen yaşam eğrileri

Risk gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması, medyanı ve ilgili güven aralıkları Çizelge 4.9’da yer almaktadır. Endometrium kanserli hastalarda düşük risk grubunda olanların, diğer risk gruplarına göre yaşam süresi ortalaması daha fazladır.

Çizelge 4.9. Risk gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı

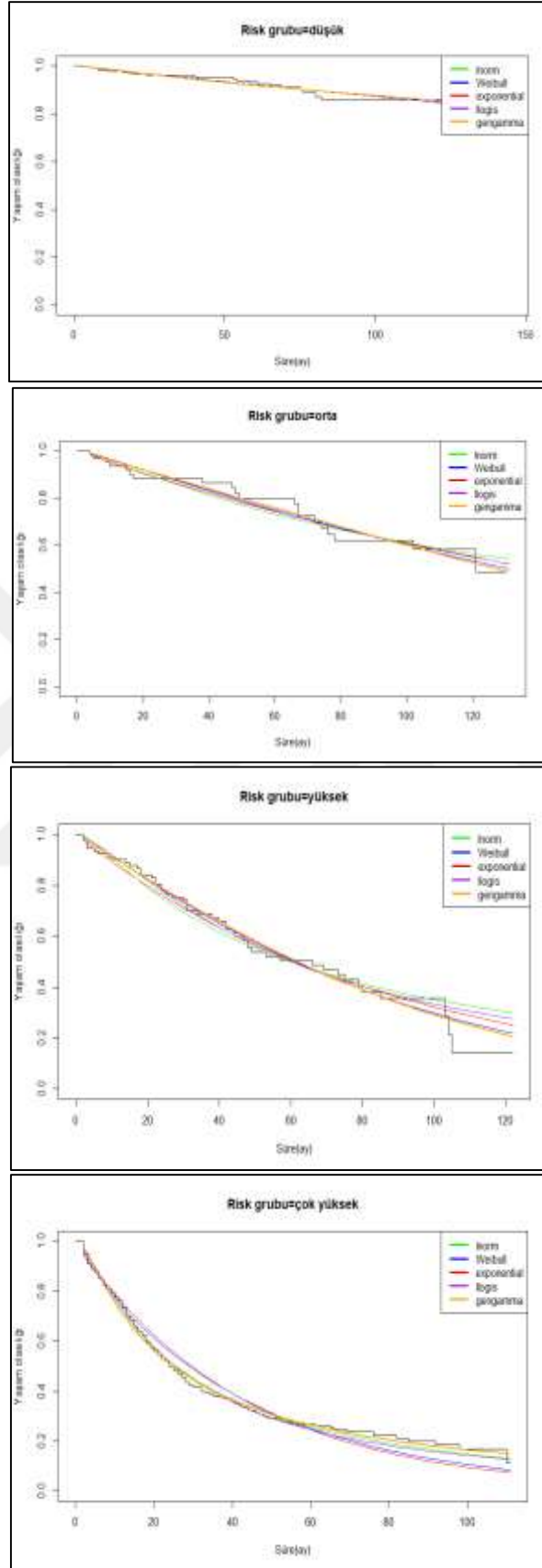
Risk grubu	Ortalama(%95 GA)	Medyan(%95 GA)
Düşük	131.9(126.9-136.9)	-
Orta	97.2(85.3-109.1)	121.0(-)
Yüksek	65.0(55.5-74.5)	66.0(37.8-94.1)
Çok yüksek	41.1(36.5-45.7)	24.0(20.6-27.4)
Total	84.9(80.1-89.7)	82.0(64.6-99.3)

Parametrik yaklaşımlarla değerlendirmeler yapılmak istenirse, risk gruplarının ilgilenilen yaşam dağılımlarına uygunluğunu değerlendirmek için elde edilen AIC, BIC ve LL değerlerine Çizelge 4.10’da, dağılımların yaşam eğrisine uyumuna ait grafiğe ise Şekil 4.9’da yer verilmiştir.

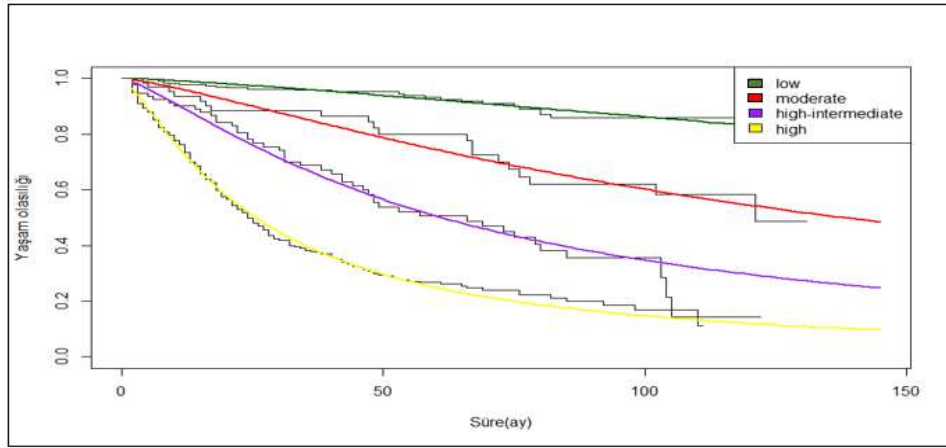
AIC, BIC ve LL değerleri dikkate alındığında risk gruplarının yaşam dağılımlarının loglojistik ve genelleştirilmiş gama dağılımlarına uygunluk açısından sonuçları benzerdir. Bu doğrultuda loglojistik dağılımına ait sonuçlara yer verilmiştir. Risk grupları için elde edilen yaşam eğrilerinin loglojistik dağılıma uyumu Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Risk grupları için dağılımların performansı

	Risk Grubu											
	Düşük			Orta			Yüksek			Çok Yüksek		
Dağılım	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL
Üstel	366.7	370.5	-182.3	254.2	256.4	-126.1	528.0	530.6	-263.0	2169.4	2173.2	-1083.7
Weibull	368.6	376.3	-182.3	255.9	260.2	-125.9	529.0	534.3	-262.5	2170.3	2178.0	-1083.1
Lognormal	368.4	376.0	-182.2	256.7	261.0	-182.2	533.2	538.3	-264.6	2143.1	2150.8	-1069.5
Loglojistik	368.6	376.2	-182.3	256.3	260.6	-126.1	531.0	536.1	-263.5	2148.7	2156.3	-1072.3
Genelleştirilmiş gama	370.3	381.8	-182.1	257.8	264.3	-125.9	530.9	538.6	-262.4	2143.7	2155.2	-1068.8



Şekil 4.9. Risk gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu



Şekil 4.10. Risk gruplarına ait yaşam eğrilerinin loglojistik dağılıma uyumu

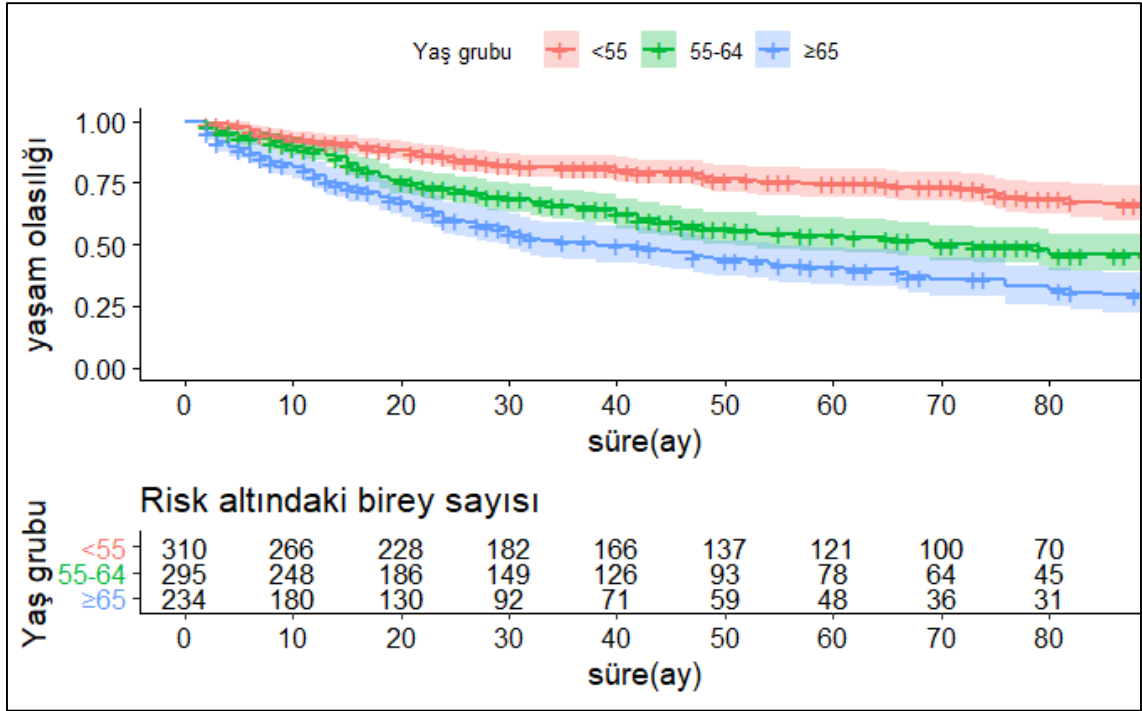
Çizelge 4.11. Risk grubu değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları

Testler	Test İstatistiği	p değeri
Parametrik olmayan testler		
Logrank	299.0	<0.001
Gehan-Wilcoxon	255.5	<0.001
Tarone Ware	281.0	<0.001
Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon	284.5	<0.001
Fleming-Harrington	247.7	<0.001
Parametrik test	353.4	<0.001

Yaşam süresinin risk grupları arasında karşılaştırılması için yapılan parametrik ve parametrik olmayan testlere ait sonuçlar Çizelge 4.11’de yer almaktadır. Burada, parametrik olmayan testlere göre dört risk grubunun yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Parametrik olmayan testlerin tümü aynı doğrultuda sonuç verdiğinden ikili karşılaştırmalar için literatürde sıklıkla karşılaşılan logrank testi ele alınmıştır. Yaşam süresindeki farklılığın hangi risk grubundan/gruplarından kaynaklandığını belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltmeli logrank testi sonucunda tüm ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Parametrik test ile bakıldığında, risk grupları için yaşam dağılımının loglojistik dağılıma uygunluğu saptanmış ve her grup için elde edilen dağılım parametrelerinin benzer olup olmadığı test edilmiştir. Burada elde edilen $X_L = 353.4$ değeri ile risk gruplarının yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0.001$). Bu durum parametrik olmayan testler ile elde edilen sonuçlara paraleldir.

4.2.4. Yaş Grubu Değişkenine Göre Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi

Yaş gruplarına (<55, 55-64, ≥65) göre endometrium kanserli hastalarda yaşam süresinin değerlendirilmesi aşağıda özetlenmiştir. Yaşam eğrileri ve risk altındaki birey sayısı yaş gruplarına göre Şekil 4.11’de yer almaktadır. Burada, ≥65 yaş grubunda olan hastaların yaşam olasılığının en düşük olduğu görülmektedir.



Şekil 4.11. Endometrium kanserli hastaların yaş gruplarına göre elde edilen yaşam eğrileri

Yaş gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması, medyanı ve ilgili güven aralıkları Çizelge 4.12’de yer almaktadır. Burada, endometrium kanserli hastalarda yaş grubu ilerledikçe yaşam olasılığının azaldığı görülmüştür.

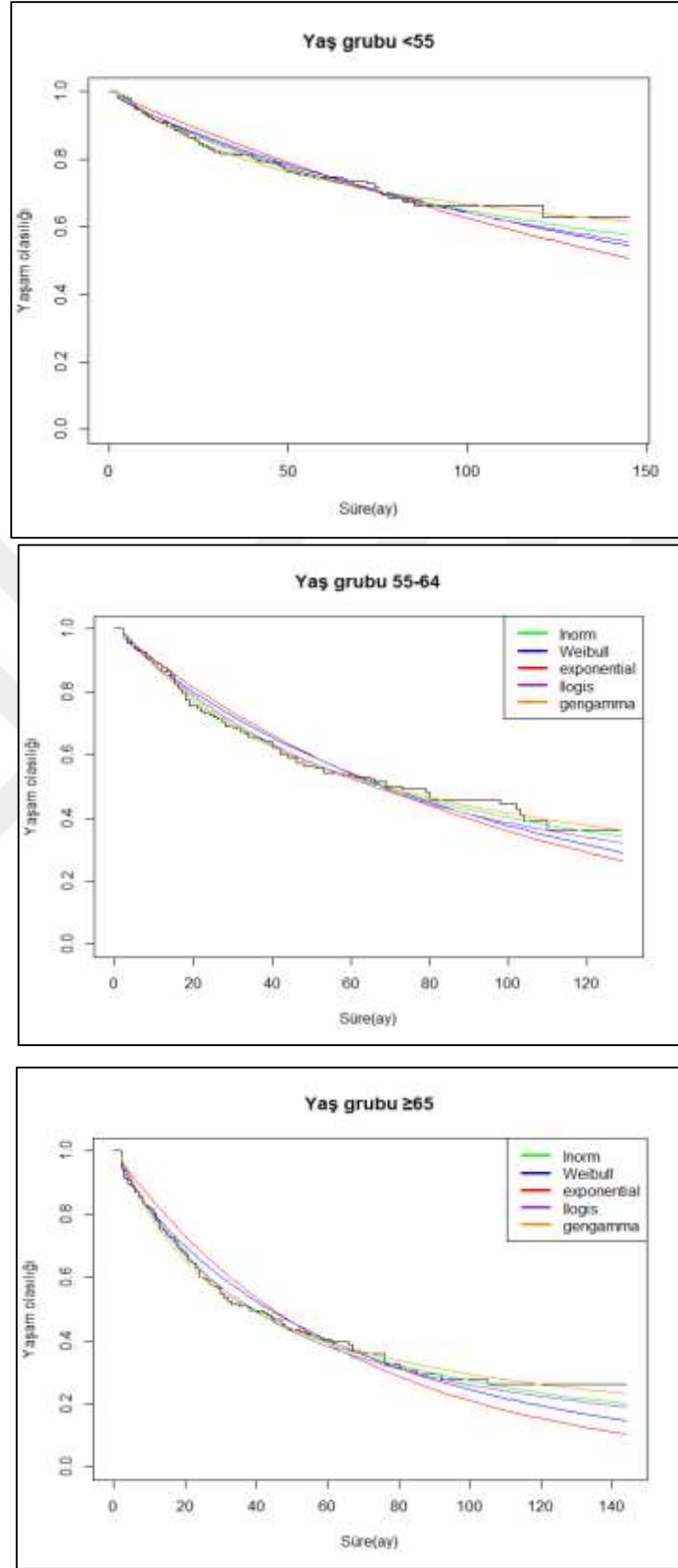
Çizelge 4.12. Yaş gruplarına göre hastaların yaşam süresi ortalaması ve medyanı

Yaş grubu	Ortalama(%95 GA)	Medyan(%95 GA)
<55	107.8(100.6-115.0)	-
55-64	73.3(66.5-80.2)	73.0(43.3-102.6)
≥65	61.4(52.9-69.8)	38.0(26.8-49.1)
Total	84.7(79.9-89.5)	82.0(65.1-98.8)

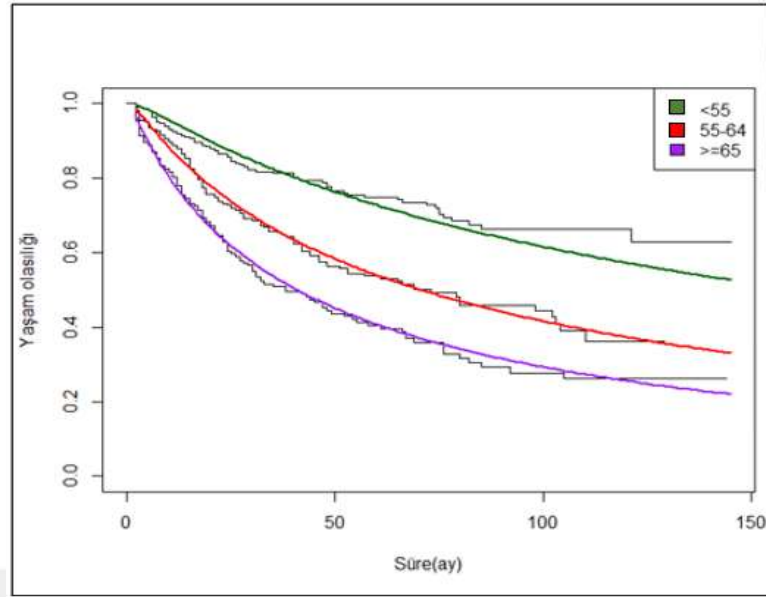
Yaş gruplarının ilgilenilen yaşam dağılımlarına uygunluğunu değerlendirmek için elde edilen AIC, BIC ve LL değerlerine Çizelge 4.13'te, dağılımların yaşam eğrisine uyumuna ait grafiğe ise Şekil 4.12'de yer verilmiştir. AIC, BIC ve LL değerleri dikkate alındığında yaş gruplarının yaşam dağılımlarının lognormal dağılımına uyduğu belirlenmiştir. Yaş grupları için elde edilen yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu Şekil 4.13'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. Yaş grupları için dağılımların performansı

Dağılım	Yaş Grupları								
	Düşük			Orta			Yüksek		
	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL	AIC	BIC	LL
Üstel	931.1	934.8	-464.5	1374.8	1378.5	-686.4	1302.5	1305.9	-650.2
Weibull	930.7	938.2	-463.3	1375.4	1382.8	-685.7	1298.9	1305.9	-647.4
Lognormal	922.9	930.4	-459.4	1364.0	1371.3	-459.4	1284.2	1291.1	-640.1
Loglojistik	928.1	935.6	-462.0	1368.7	1376.1	-682.3	1289.2	1296.1	-642.6
Genelleştirilmiş gama	921.5	932.7	-457.7	1365.1	1376.1	-679.5	1284.5	1294.9	-639.2



Şekil 4.12. Yaş gruplarına ait yaşam eğrilerinin dağılımlara uyumu



Şekil 4.13. Yaş gruplarına ait yaşam eğrilerinin lognormal dağılıma uyumu

Yaş grupları arasında yaşam süresinin karşılaştırılması için yapılan parametrik ve parametrik olmayan testlere ait sonuçlar Çizelge 4.14'te yer almaktadır. Yaş gruplarının yaşam sürelerinin birbirinden farklı olduğu ele alınan parametrik olmayan testler ile saptanmıştır ($p < 0.001$). Parametrik olmayan testler aynı doğrultuda sonuç verdiği için ikili karşılaştırmalar için literatürde sıklıkla karşılaşılan logrank testi ele alınmıştır. Yaşam süresindeki farklılığın hangi yaş grubundan/gruplarından kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltilmeli logrank testi sonucunda ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaş gruplarının yaşam dağılımının lognormal dağılıma uyduğu ele alınan performans ölçütleri ile belirlenmiş ve parametrik test yaklaşımı ile her bir yaş grubu için elde edilen dağılım parametrelerinin benzer olup olmadığı test edilmiştir. Elde edilen $X_L = 63.5$ değeri ile yaş gruplarının yaşam sürelerinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0.001$). Bu durum parametrik olmayan testler ile elde edilen sonuçlara paraleldir.

Çizelge 4.14. Yaş değişkenine ait parametrik ve parametrik olmayan test sonuçları

Testler	Test İstatistiği	p değeri
Parametrik olmayan testler		
Logrank	64.3	<0.001
Gehan-Wilcoxon	56.9	<0.001
Tarone Ware	61.9	<0.001
Peto-Peto genelleştirilmiş Wilcoxon	62.6	<0.001
Fleming-Harrington	48.2	<0.001
Parametrik test	63.5	<0.001

4.3. Cox ve Parametrik Modeller ile Tek Değişkenli Analiz

Endometrium veri kümesinde Cox ve parametrik modeller ile tek değişkenli analiz yapılarak elde edilen sonuçlar Çizelge 4.15'te özetlenmiş, modellerin performansı AIC kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Performans karşılaştırmasına başlamadan önce;

(1) Cox modelinin önemli bir varsayımı olan orantısal hazard varsayımı test edilmiş, operasyon tipi dışında ilgilenilen diğer değişkenlerin bu varsayımı sağladığı saptanmıştır ($p>0.05$)

(2) Parametrik modellerde log olabilirlik testi ile ele alınan modelin, boş modelden anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir.

Her bir değişken için modellerden elde edilen risk katsayılarının birbirine yakın olduğu Çizelge 4.15'ten görülmektedir. AIC'ye dayalı olarak ilk tercih edilebilecek modeller ise:

- 'operasyon tipi' değişkeni için genelleştirilmiş gama modeli,
- 'komorbidite' değişkeni için genelleştirilmiş gama modeli,
- 'risk grubu' değişkeni için loglojistik modeli,
- 'yaş grubu' değişkeni için lognormal modelidir.

Ek olarak, bütün değişkenler için parametrik modeller ile karşılaştırıldığında en yüksek AIC değeri Cox modeline aittir, yani Cox modelinin performansı parametrik modellere göre daha düşüktür.

Hem Cox hem de parametrik modellerden elde edilen sonuçlara göre, operasyon tipi LT olan hastalarda nüks/ölüm riskinde artış gözlemlenmektedir ($p<0.05$). Benzer sonuç, komorbiditesi olan hastalar için de geçerlidir. Risk grubu değişkeni göz önüne alındığında referans olarak alınan düşük risk grubuna göre diğer 3 kategoride (orta, yüksek, çok yüksek) nüks/ölüm risk oranı daha yüksektir. Son olarak, yaş grubu değişkeninde 55 yaşından küçük olan hasta grubuna göre daha yüksek yaş gruplarında nüks/ölüm risk oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

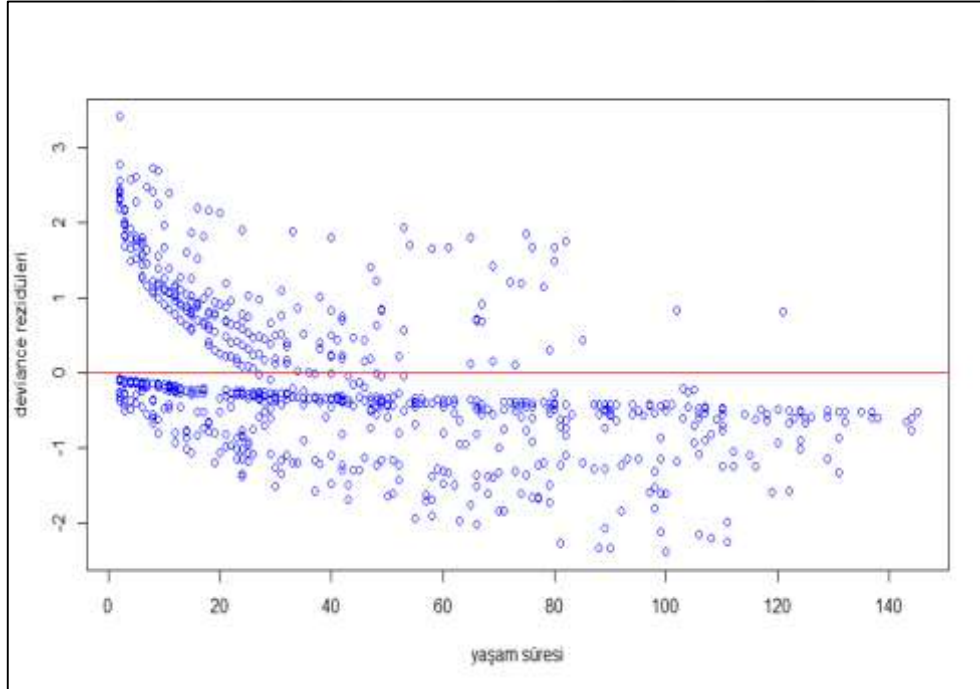
Çizelge 4.15. Tek değişkenli Cox ve parametik modellerden elde edilen risk ve performans ölçütleri

Değişkenler	Cox	AIC	Üstel	AIC	Weibull	AIC	Lognormal	AIC	Loglojistik	AIC	Genelleştirilmiş gama	AIC
Operasyon Tipi(LS)	HR=0.6* (0.4-0.8)	3950.5	RR=0.7* (0.5-0.9)	3672.4	RR=0.6* (0.4-0.8)	3658.6	RR=0.5* (0.3-0.7)	3614.5	RR=0.5* (0.4-0.7)	3684.5	RR=0.472* (0.351-0.635)	3604.1
Komorbidite	HR=1.7* (1.3-2.1)	3844.0	RR=1.8* (1.4-2.2)	3568.2	RR=1.9* (0.0-2.5)	3559.5	RR=1.8* (1.4-2.5)	3529.1	RR=2.0* (1.5-2.6)	3541.4	RR=1.805* (1.345-2.427)	3528.4
Risk grubu		3630.4		3318.5		3320.3		3307.0		3300.5		3304.7
Düşük	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
Orta	HR=3.6* (2.0-6.6)		RR=3.6* (2.0-6.5)		RR=3.7* (2.0-6.9)		RR=2.8* (1.6-4.7)		RR=2.9* (1.7-5.1)		RR=3.00* (1.735-5.219)	
Yüksek	HR=8.1* (4.9-13.3)		RR=8.3* (5.0-13.6)		RR=8.6* (5.0-14.6)		RR=6.4* (4.1-10.0)		RR=6.7* (4.2-10.7)		RR=6.939* (4.344-11.086)	
Çok yüksek	HR=16.1* (10.5-24.6)		RR=17.2* (11.3-26.2)		RR=17.9* (11.1-28.9)		RR=14.9* (10.4-21.2)		RR=16.1* (10.9-23.8)		RR=15.822* (10.764-23.31)	
Yaş grubu		3901.9		3608.5		3601.7		3571.5		3583.9		3572.1
<55	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
55-64	HR=2.0* (1.5-2.7)		RR=2.1* (1.6-2.9)		RR=2.3* (1.7-3.3)		RR=2.2* (1.6-3.2)		RR=2.3* (1.7-3.3)		RR=2.237* (1.597-3.125)	
≥65	HR=3.1* (2.3-4.1)		RR=3.3* (2.4-4.4)		RR=3.8* (2.7-5.3)		RR=3.9* (2.8-5.5)		RR=4.0* (2.8-5.7)		RR=3.875* (2.732-5.494)	

*p<0.05, Tabloda risk katsayıları ve katsayılarla ait %95 güven aralıkları yer almaktadır.

4.4. Cox ve Parametrik Modeller ile Çok Değişkenli Analiz

İlk olarak Cox modelinin önemli bir varsayımı olan orantısal hazard varsayımı test edilmiş, bu varsayımın sağlanmadığı saptanmıştır ($p=0.006$). Bu durum Şekil 4.14'te rezidülerin 0 etrafında simetrik dağılmamasından da görülmektedir. Cox ve parametrik modeller ile elde edilen sonuçlar Çizelge 4.16'da verilmiştir. Burada, parametrik modellerden elde edilen sonuçların Cox modeli ile elde edilen sonuçlara yakın olduğu görülmektedir. Operasyon tipi değişkeni tek değişkenli analizde anlamlı olmasına rağmen çok değişkenli analize dahil edildiğinde anlamlı bulunmamıştır. Yani, operasyon tipi değişkeni diğer değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde endometrium kanseri için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Hastalarda komorbidite olması nüks/ölüm riskini arttırmaktadır. Benzer şekilde risk grubu ve yaş grubu değişkenlerinde de ele alınan referans kategorisine göre tüm kategorilerde nüks/ölüm riski yüksektir.



Şekil 4.14. Yaşam süresinin uyarlanmış Cox modelinden elde edilen deviance rezidülerine göre grafiği

Çizelge 4.16. Çok değişkenli Cox ve parametrik modellerde endometrium kanserine etki eden risk faktörleri

Değişkenler	Cox	Üstel	Weibull	Lognormal	Loglojistik	Genelleştirilmiş gama
Operasyon	0.9	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9
Tipi(LS)	(0.7-1.2)	(0.7-1.3)	(0.7-1.3)	(0.6-1.2)	(0.7-1.2)	(0.7-1.2)
Komorbidite	1.3	1.3*	1.3*	1.2*	1.3*	1.3*
	(1.0-1.7)	(1.1-1.7)	(1.1-1.7)	(1.0-1.6)	(1.0-1.7)	(1.0-1.7)
Risk grubu						
Düşük	Ref.	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Orta	3.0*	3.0*	3.0*	2.4*	2.4*	2.5*
	(1.6-5.5)	(1.6-5.5)	(1.6-5.6)	(1.4-4.0)	(1.4-4.2)	(1.4-4.3)
Yüksek	6.9*	7.1*	7.2*	5.4*	5.5*	5.7*
	(4.1-11.4)	(4.3-11.7)	(4.2-12.2)	(3.4-8.5)	(3.5-8.9)	(3.6-9.2)
Çok yüksek	13.2*	14.1*	14.4*	11.9*	12.8*	12.5*
	(8.5-20.5)	(9.2-21.7)	(8.9-23.1)	(8.3-17.1)	(8.6-18.9)	(8.5-18.5)
Yaş grubu						
<55	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
55-64	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3
	(0.9-1.7)	(0.9-1.7)	(0.9-3.6)	(0.9-1.7)	(0.9-1.7)	(0.9-1.7)
≥65	1.6*	1.6*	1.6*	1.9*	1.8*	1.8*
	(1.2-2.2)	(1.2-2.2)	(1.2-2.2)	(1.3-2.6)	(1.3-2.4)	(1.3-2.5)

*p<0.05, Tabloda risk katsayıları ve katsayılara ait %95 güven aralıkları yer almaktadır.

Cox ve parametrik çok değişkenli modellerin performansı için LL, AIC ve BIC değerleri Çizelge 4.17’de yer almaktadır. Cox ve parametrik modellerden elde edilen risk katsayılarının benzer olmasına rağmen LL değeri en yüksek ve AIC, BIC değeri en düşük olan model olarak loglojistik modeli ön plandadır. Dolayısıyla, bu veri için en tercih edilebilir model loglojistik modelidir.

Çizelge 4.17. Cox ve Parametrik çok değişkenli modellerin performansı

Modeller	LL	X _L	p değeri	AIC	BIC
Cox	-1757.9			3529.8	3556.0
Üstel	-1607.4	0.02 ^b	0.867	3230.9	3268.6
Weibull	-1607.4	18.8 ^a	<0.001	3232.9	3275.3
Lognormal	-1600.0	4.0 ^a	0.045	3218.0	3260.4
Loglojistik	-1597.4	1.1^a	0.290	3212.9	3255.2
Genelleştirilmiş gama	-1598.0			3216.0	3263.1

^a Genelleştirilmiş gama modeli ile karşılaştırma, ^bWeibull modeli ile karşılaştırma, X_L: Log-likelihood oran istatistiği

Ek olarak, Çizelge 4.17’de Weibull ve lognormal modellerinin genelleştirilmiş gama modeline göre veriye uyumunun daha az olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.045$). Üstel modelin ise weibull modeline göre veriye daha iyi uyduğu görülmektedir ($p = 0.867$). Ancak, üstel dağılım Weibull dağılım ailesinin bir üyesi olduğundan ve Weibull modelinin veriye uyumuna ait hipotez reddedildiğinden, üstel modelin bu veri için uygun olmadığı söylenir. Log-likelihood oran istatistiği ile de veriye en uygun modelin loglojistik model olduğu sonucuna varılır.



5. TARTIŞMA

Yaşam süresinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği saptamak amacıyla Kaplan Meier analizi literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Kaplan Meier analiz yönteminde elde edilen yaşam eğrilerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrik olmayan testler Logrank testi, Gehan-Wilcoxon testi, Tarone Ware testi, Peto Peto genelleştirilmiş Wilcoxon testi ve Fleming-Harrington testidir. Bu testler sonucunda elde edilen p değeri ile gruplar arasında yaşam dağılımının benzerliği yorumlanabilir. Ancak yaşam süresinin dağılımının bilinmesi durumunda öncelikli olarak başvurulması gereken yöntem, gruplar arasında bilinen yaşam dağılımına ait parametrelerin benzer olup olmadığının test edilmesidir. Gruplar arasında yaşam dağılımı parametrelerinin benzerliğinin saptanması yaşam sürelerinin de benzer olduğu anlamına gelmektedir. Bu doğrultuda Mamudu ve Tsokos'un (2020) yaptıkları çalışmada da, multipl miyelom tanısı almış hastalarda parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemleri karşılaştırılmıştır (parametrik sağkalım ile Kaplan-Meier yöntemi). Sonuç olarak, parametrik sağkalım analizinin, parametrik olmayan Kaplan-Meier yöntemine göre daha güvenilir olduğunu saptamışlardır.⁵⁷ Benzer doğrultuda bu tez çalışmasında da yapılan Kaplan Meier yöntemi ve parametrik değerlendirmelerde her bir değişkendeki kategoriler arasında yaşam süresinin dağılımının birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. Yani Kaplan Meier yöntemi ve parametrik değerlendirmeler sonucunda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada Kaplan-Meier yöntemine ek olarak endometrium kanserli hastaların yaşam analizinde Cox ve parametrik modellerin performansı da değerlendirilmiş ve modelleri karşılaştırmak için bilgi kriterleri (AIC, BIC) kullanılmıştır. Çok değişkenli Cox modeli ile değerlendirme yapılmak istendiğinde orantısız hazard varsayımının sağlanmadığı ve bu sebeple parametrik modellerin kullanılması gerektiği kanısına varılmıştır. Bu kapsamda parametrik modellerden üstel, Weibull, lognormal, loglojistik ve genelleştirilmiş gamaya dayalı modeller ele alınmıştır. Minimum AIC'ye sahip model, endometrium kanserli hastalar için en iyi model olduğu göstermektedir. En düşük AIC değeri log-lojistik model için elde edildiğinden, log-lojistik modelin diğer parametrik modellere göre veriye daha iyi uyduğu izlenmiştir.

Literatürde çeşitli kanser hastalarında yaşam analizini parametrik model ve Cox modeli ile değerlendiren çalışmalar vardır:

Moghim-Dehkordi ve ark. (2008) yapmış oldukları çalışmada, mide kanserli hastaların yaşam sürelerini etkileyen faktörleri belirlemek için parametrik ve yarı-parametrik yöntemleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada Cox ve parametrik modellerdeki risk ölçütleri benzer olmasına rağmen AIC ile Weibull ve Üstel modellerin yaşam analizi için daha tercih edilebilir olduğu savunulmuştur.⁵⁸

Pourhoseingholi ve ark. (2007) mide kanseri hastalarında yaşam süresini etkileyen faktörlerin parametrik ve parametrik olmayan modeller ile karşılaştırması için bir çalışma yapmış ve tek değişkenli yaşam analizinde tanı anındaki yaş değişkeninin Cox modelinde anlamlı olmadığını, ancak ele alınan parametrik modellerde anlamlı olduğunu saptamışlardır.⁵⁹

Wang ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada, kanser başlangıcındaki yaşa ilişkin hepatosit nükleer faktör 1 beta (HNF1B) genindeki genetik varyantların etkisini cox orantısal hazard modeli ve parametrik sağkalım modellerinde karşılaştırmışlardır. HNF1B geni endometrium ve prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuş bir genidir. Değerlendirmelerde AIC ve BIC kullanılmıştır. Her iki kriterle de bakıldığında parametrik modellerden Weibull dağılımı ve Gama dağılımı sırasıyla en iyi parametrik model olarak tespit edilmiştir. Ayrıca Cox orantısal hazard modeli bilgi kriterleri ile değerlendirildiğinde en kötü model performansına sahip olduğu belirlenmiştir.⁶⁰

Kumar ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, akciğer kanserli hastalarda parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Analizler R programlama dili ile gerçekleştirilmiş ve modellerin performans değerlendirilmesinde AIC kullanılmıştır. Diğer modellerle karşılaştırıldığında, log-lojistik modelin en düşük AIC değerine sahip olduğu ve dolayısıyla en uygun yöntemin olduğu belirtilmiştir.⁶¹

Köhler ve Kowalski (2012) tarafından tek merkezde tedavi edilen 709 oral kanser hastası ile yürütülen bir başka çalışmada, Cox orantısal hazard modeli ve parametrik analiz yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, parametrik modellerin prognostik faktörleri belirlemede Cox modelinden daha iyi performans gösterdiklerini raporlamışlardır. Dolayısıyla parametrik modellerin mutlaka dikkate alınması gerektiğine dair vurgu yapmışlardır.⁶²

Wang ve ark. (2010) 1995-2005 yılları arasında SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanını kullanarak safra kesesi kanseri hastalarıyla yaptıkları çalışmada cox orantısız hazard modeli ve parametrik sağkalım modellerini ele almışlardır. Performans kıyaslamasında AIC kullanmışlar ve lognormal modelin tercih edilebilir olduğunu saptamışlardır.⁶³

Bu tez çalışmasında da yukarıda verilen örnek çalışmalara paralel olarak Cox ve parametrik modellerden elde edilen risk ölçütlerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir. Ancak hem Cox modelinde orantısız hazard varsayımının sağlanmaması hem de AIC değerleri karşılaştırıldığında Cox modelinin performansının düşük olması, değerlendirmelerde parametrik modellerin kullanılmasını öne çıkarmıştır.

Örnek olarak gösterilen çalışmalardaki karşılaştırmalarda ortaya çıkan parametrik model farklılıkları, farklı kanser tipleri, örneklem büyüklüğü gibi faktörlerden kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır.⁶⁴

Bu çalışmada, endometrium kanserli hastaların yaşam analizinde parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin değerlendirilmesi amaçlanarak öncelikle Kaplan Meier analizi ile elde edilen yaşam eğrileri karşılaştırılmıştır. Daha sonra endometrium kanserini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi için Cox ve parametrik modellerden yararlanılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar R kodlamaları ile detaylı yapılan sağkalım analizleri bir kez daha göstermektedir ki sağlık alanında yapılan çalışmalarda hem parametrik hem de parametrik olmayan yöntemlerin değerlendirilmesinin yararlı olacağıdır.

Sağlık alanında araştırmacılar yaşam süresini etkileyen risk faktörlerini belirlemek için genellikle parametrik modellerden çok Cox orantısız hazard modeline yönelirler. Bunun sebebi muhtemelen, dağılımı genellikle bilinmeyen yaşam süresini ele alıp dağılım ile ilgili herhangi bir varsayım yapmadan parametreler hakkında tahmin ve çıkarım yapılmasına izin vermesidir. Cox modelinde ise var olan orantısız hazard varsayımının sağlanmaması elde edilen sonuçların güvenilirliğini düşürür ve yanlış sonuçlar doğurur. Bu gibi bir durumla karşılaşıldığında alternatif yöntemler olan parametrik modeller tercih edilmelidir. Parametrik modeller, orantısız hazard varsayımına ihtiyaç duymadan, ilgilenilen yaşam süresi için belirli bir dağılıma dayalı yorum sağlar.

Yaşam süresinin belirli bir dağılıma uygunluğu biliniyorsa veya saptanabiliyorsa parametrik yaklaşımların kullanılması daha güçlü sonuçların ulaşılmasına olanak sağladığı ve bu yöntemlerin değerlendirilerek araştırmaların analiz edilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Klinisyenler çok fazla varsayım gerektirmemesi, kullanım kolaylığı ve kanser çalışmalarında sık rastlanıyor olması gibi sebeplerden parametrik olmayan sağkalım analizlerini tercih etmektedirler. Ancak bu tercih bazen yanlış ve/veya yanlış sonuçlara yol açabilmektedir.

Bir alternatif olarak kullanılabilen parametrik sağkalım analizleri parametrik olmayan sağkalım analizlerine göre daha katı varsayımlar gerektirmektedir. Ancak bu duruma rağmen parametrik analizler daha güçlü sonuçlar ve yorumlar sağlayabilme üstünlüğü nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu kapsamda ilk olarak yanlış sonuçlardan kaçınmak için araştırmacılar sağkalım analizi yaparken sağkalım süresinin hangi dağılıma uyduğunun saptanması istenir. Eğer sağkalım süresi herhangi bir parametrik dağılıma uyuyorsa parametrik modellerin kullanılması gerektiği ön plana çıkmalıdır. Yani, böyle bir durumda Cox modeli ikinci planda olmalıdır.

Bu çalışma kapsamında endometrium kanserli hastalarda parametrik ve parametrik olmayan sağkalım analiz yöntemlerinin değerlendirilmesine yer verilmiştir. Cox orantısız hazard modelinin en önemli varsayımının sağlanmadığı ve loglojistik modelinin endometrium kanserli hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesinde daha uygun ve yüksek performansa sahip olduğu izlenmiştir. Dolayısıyla araştırmacılar ileride yapacakları çalışmalarda ilk olarak Cox orantısız hazard modelini kullanmak yerine parametrik sağkalım modellerini de dikkate almalıdırlar. Bu doğrultuda ilerlendiğinde, yapmış oldukları yaşam analizinin niteliğini arttırabilecekleri ve bu durumda istatistiksel yorumlama ve raporlama kalitesine olumlu olarak yansıtabilecekleri söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Lee ET, Wang JW.** Statistical methods for survival data analysis, 3rd edition, John Wiley&Sons Inc, New Jersey, **2003**.
2. **Kleinbaum DG.** Survival Analysis a Self Learning Text. New York: Springer, **1996**.
3. **İnceoğlu F.** Yaşam Analiz Yöntemleri ve Karaciğer Nakli Verileri ile Bir Uygulama, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, **2013**.
4. **Kanık A, Kul S.** Sağdan Sansürlü Gözlemlerin Yerleşiminin Hazard Oranı Tahminine Etkisi, *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi*, **2012**; 4(1), 20-26.
5. **Özdamar K.** Spss ile Biyoistatistik. Eskişehir: Kaan Kitapevi, **2003**.
6. **Tamam D.** Tam ve sansürlü örneklem durumlarında weibull dağılımı için bazı istatistiki sonuç çıkarımları, Doktora Tezi, Ankara, **2008**.
7. **Saygı H.** Su Ürünleri Araştırmalarında Yaşam Modelleri ve Kullanılan İstatistiksel Yöntemler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, **2007**.
8. **Fisher LD, Belle GV.** Biostatistics, a methodology for the health sciences, John Wiley&Sons Inc, New York, **1993**; 786-807.
9. **Zhao G.** Nonparametric and parametric survival analysis of censored data with possible violation of method assumptions, Faculty of The Graduate School at The University of North Carolina, North Carolina, **2008**; 1-18.
10. **Klein JP, Moeschberger ML.** Statistics for biology and health survival analysis techniques for censored and truncated data, 2nd edition, Springer, New York, **2003**; 21-50, 70-72.
11. **Keskin S.** Yaşam Çözümlemesinde Eş Zamanlı Yaşam Süreleri. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, **2015**.
12. **Nelson W.** Applied life data analysis, John Wiley&Sons Inc, New York, **1982**; 15-39, 1982.
13. **Davis DJ.** An Analysis of Some Failure Data. Journal of the American Statistical Association, **1952**; 47, 113-150.
14. **Epstein B.** The Exponential Distribution and Its Role in Life Testing. Industrial Quality Control, **1958**; 15, 2-7.

15. **Weibull W.** A Statistical Distribution of Wide Applicability. *Journal of Applied Mathematics*, **1951**; 18, 29 3-297.
16. **Gaddum JH.** Log Normal Distributions. *Nature*, London, **1945a**; 156, 463.
17. **Gaddum JH.** Log Normal Distributions. *Nature*, London, **1945b**; 156, 747.
18. **Aitchison J, Brown JAC.** The Lognormal Distribution. Cambridge University Press, Cambridge; **1957**.
19. **Boag JW.** Maximum Likelihood Estimates of Proportion of Patients Cured by Cancer Therapy. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **1949**; 11, 15.
20. **Brown GW, Flood MM.** Tumbler Mortality. *Journal of the American Statistical Association*, **1947**; 42, 562-574.
21. **Birnbaum ZW, Saunders SCA.** Statistical Model for Life-Length of Materials. *Journal of the American Statistical Association*, **1958**; 53, 151-160.
22. **Harrel F.** Regression Modelling Strategies, New York, Springer, **2001**; 568p.
23. **Şenocak M.** Özel Biyoistatistik Epidemiyolojide Sayısal Çözümleme, İstanbul, Çağlayan Kitabevi, **1992**:221.
24. **Başar E.** yaşam Tabloları Analizinde Kullanılan Bazı İstatistiksel Tekniklerin Böbrek Nakli Verilerine Uygulanması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, **1993**.
25. **Parmar M, Machin D.** Survival Analysis, John Wiley and Sons Ltd, **1995**.
26. **Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V.** Biyoistatistik, Hatipoğlu Yayınları, Ankara, **2000**:269.
27. **Cox DR.** The Analysis of Exponentially Distributed Life-Times with Two Types of Failures. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **1959**; 21:411-421.
28. **Cox DR.** Some Applications of Exponentially Distributed Life-Times with Two Types of Failures. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **1964**; 26:103-110.
29. **Cox DR.** Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **1972**; 34:187-220.
30. **Gehan EA.** A Generalized Wilcoxon Test for Comparing Arbitrarily Singly-Censored Samples. *Biometrika*, **1965a**; 52:203-223.

31. **Gehan EA.** A Generalized Two-Sample Wilcoxon Test for Doubly-Censored Data. *Biometrika*, **1965b**; 52:650-653.
32. **Mantel N.** Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics Arising in Its Consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, **1966**; 50:163-170.
33. **Peto R, Peto J.** Asymptotically Efficient Rank Invariant Procedures. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, **1972**; 135:185-207.
34. **Peto R, Lee PN, Paige WS.** Statistical Analysis of the Bioassay of Continuous Carcinogens. *British Journal of Cancer*, **1972**; 26:258-261.
35. **Mantel N, Haenszel W.** Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of National Cancer Institute*, **1959**; 22(4):719-748.
36. **Pınar GK.** Sağdan Sansürlü Verilerde İki Grubun Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırılmasında Kullanılan Testlerin İncelenmesi, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa, **2015**.
37. **Stevenson M.** An introduction to survival analysis, EpiCentre, IVABS, Massey University, Massey, **2009**; 3-15.
38. **Allison PD.** Survival analysis using SAS: a practical guide, 2nd edition, SAS Press, North Carolina, **2010**; 29-69.
39. **Dawson B, Trap RG.** Basic&clinical biostatistics, 3rd edition, McGraw Hill, Boston, **2001**; 211-228.
40. **Latta RB.** A monte carlo study of some two-sample rank tests with censored data. *Journal of American Statistical Association*, **1981**; 76(375):713-719.
41. **Kim JS, Dailey RJ.** Biostatistics for oral healthcare, Blackwell Publishing Company, Iowa, **2008**; 287-291.
42. **Lee ET, Desu MM, Gehan EA.** A Monte Carlo study of the power of some two-sample tests. *Biometrika*, **1975**; 62(2):425-432.
43. **Tarone RE, Ware J.** On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika*, **1977**; 64:156-160.
44. **Kleinbaum DG, Klein M.** Survival analysis a self-learning text, 2nd edition, Springer, New York, **2005**; 45-82.

45. **Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N.** Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: Unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplantation*, **2001**; 28:909-915.
46. **Prentice RL, Marek PA** qualitative discrepancy between censored data rank tests. *Biometrics*, **1979**; 35(4):861-867.
47. **Hintze JL.** NCSS user guide V tabulation, item analysis, proportions, diagnostic tests, and survival/reliability, Published by NCSS, Kaysville, Utah, **2007**:555.
48. **Kalbfleisch JD, Prentice RL.** The Statistical Analysis of Failure Time Data. Wiley, New York, **1980**.
49. **Schwarz G.** Estimating the Dimension of a Model. *Annals of Statistics*, **1978**; 6:461-222.
50. **Akaike H.** Fitting Autoregressive Models for Prediction. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, **1969**; 21:243-247.
51. **IBM Corp**, Released. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp, **2011**.
52. **R Studio Inc.** R studio: Integrated Development Environment for R., Version 1.0.143, Boston, MA: R Studio Team, **2016**.
53. **Therneau TM, Lumley T.** Package ‘survival’. *R Top Doc*, **2015**; 128(10):28-33.
54. **Kassambara A, Kosinski M, Biecek P, Fabian S.** Package ‘survminer’. Drawing Survival Curves using ‘ggplot2’. (R package version 0.3. 1.), **2017**.
55. **Dardis C, Dardis MC.** Package ‘survMisc’, **2018**.
56. **Jackson CH.** flexsurv: a platform for parametric survival modeling in R. *Journal of statistical software*, **2016**; 70.
57. **Mamudu L, Tsokos CP.** Parametric and Non-Parametric Analysis of the Survival Times of Patients with Multiple Myeloma Cancer. *Open Journal of Applied Sciences*, **2020**; 10(4):118-134.
58. **Moghimidehkordi B, Safaee A, Pourhoseingholi MA, Fatemi R, Tabeie Z, Zali MR.** Statistical comparison of survival models for analysis of cancer data. *Asian Pac J Cancer Prev*, **2008**; 9(3):417-420.
59. **Pourhoseingholi MA, Hajizadeh EB, Abadi A, Safaee A, Moghimidehkordi B, Zali MR.** Comparing cox regression and parametric models for survival analysis of patients with gastric cancer. *Iranian Journal of Epidemiology*, **2007**; 3(1):25-29.

60. **Wang K, Liu X, Pan Y, Owusu D, Xu C.** Comparison Of Cox Regression And Parametric Models For Survival Analysis Of Genetic Variants In Hnflb Gene Related To Age At Onset Of Cancer. *Journal Of Data Science*, **2017**; 15(3):423-442.
61. **Kumar M, Sonker PK, Saroj A, Jain A, Bhattacharjee A, Saroj RK.** Parametric survival analysis using R: Illustration with lung cancer data. *Cancer Reports*, **2020**; 3(4):1210.
62. **Köhler HF, Kowalski LP.** A critical appraisal of different survival techniques in oral cancer patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **2012**; 269(1):295-301.
63. **Wang SJ, Kalpathy-Cramer J, Kim JS, Fuller CD, Thomas CR.** Parametric survival models for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy in gallbladder cancer. In AMIA Annual Symposium Proceeding, *American Medical Informatics Association*, **2010**; 847.
64. **Wang K, Liu X, Pan Y, Owusu D, Xu C.** Comparison Of Cox Regression And Parametric Models For Survival Analysis Of Genetic Variants In Hnflb Gene Related To Age At Onset Of Cancer. *Journal of Data Science*, **2017**; 15(3):423-442.

8. ÖZGEÇMİŞ

Filistin Nablus iline bağılı Sarta köyünde 1981 yılında doğdu. Bedyä Fen Lisesinden 1999 yılında mezun oldu. Devlet başarı bursu ile Ankara Üniversitesi'ne bağılı TÖMER (Türkçe ve Yabancı Dil Araştırma ve Uygulama Merkezi)'de Türkçe öğrendi ve Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007'de mezun oldu. Uzmanlık eğitimini Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2012 yılında tamamladı. İki yıl özel sektörde çalıştıktan sonra üç yıllık Jinekolojik Onkoloji yan dal uzmanlığını 2018'de bitirdi. 2020 yılında Kadın Hastalıkları ve Doğum dalında doçentlik unvanını aldı. Şu anda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görev yapmaktadır.